# Einfluß aromatischer Nachbargruppen auf Amindehydrierungen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Peter Gundlach

aus Landeck

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0078

# Einfluß aromatischer Nachbargruppen auf Amindehydrierungen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Peter Gundlach

aus Landeck

1970

Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.1970

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

M E I N E N  E L T E R N

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Hans M Ö H R L E

danke ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und Förderung sehr herzlich.

Gleichzeitig gilt auch mein aufrichter Dank dem Direktor des Pharmazeutisch-chemischen Institutes der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Herrn Prof. Dr. Harry A U T E R H O F F

für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung und Problemstellung | 1 |
| A) Wahl der Modellsubstanzen | 3 |
| 1. Darstellung der Phenolamine | 8 |
| 2. Darstellung der o-Aminobenzyl-tert. amine | 10 |
| B) Dehydrierung der Phenolamine | 13 |
| 1. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungen der Phenolamine | 13 |
| 2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen der Phenolamine | 17 |
| C) Sicherung der Lactamstruktur für die Dehydrierungsprodukte | 18 |
| 1. Synthese der Phenolamide | 19 |
| 2. Synthese der Phenollactame | 21 |
| D) Kernresonanzspektroskopische Strukturanalyse | 25 |
| 1. Phenolamine | 25 |
| 2. Phenollactame | 27 |
| 3. Phenolamide | 29 |
| E) Dehydrierung der o-Aminobenzyl-tert. amine | 31 |
| 1. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungen der o-Aminobenzyl-tert.amine | 31 |
| 2. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungen der o-Aminobenzyl-tert.amine mit zusätzlicher Hydroxyfunktion | 39 |
| 3. Vasicin Synthese | 43 |

Seite

F) Oxydation der bei der Dehydrierung entstandenen Amidine mit Mangandioxid 47

G) Vergleichende kernresonanzspektroskopische Untersuchungen 50

1. Amidine 50
2. Chinazolone 51

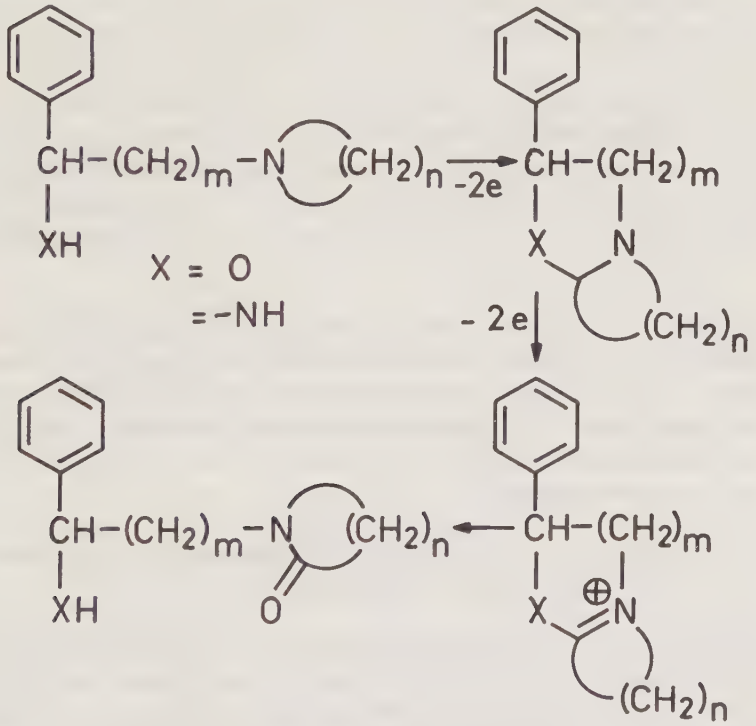
Zusammenfassung 53

Beschreibung der Versuche 57

Literaturverzeichnis 108

## EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von tertiären Aminen wurde bei Anwesenheit zusätzlicher nucleophiler Funktionen in geeigneter Stellung eine Nachbargruppenbeteiligung festgestellt, die zu einer doppelten Dehydrierung führte[1].




Bei einer alkoholischen Hydroxyfunktion resultierten als Endprodukte Hydroxylactame, wogegen bei einer primären Aminogrup-

1) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966) und frühere Mitt.

pe die bicyclischen Amidine aufgrund ihrer Hydrolysestabilität erhalten werden konnten. Prinzipiell werden bislang für beide Umsetzungen gleiche Reaktionsmechanismen angenommen. Danach sollte es bei der intermediär postulierten Mannichreaktion auch möglich sein, eine Carbonsäure als Nachbargruppe einzusetzen[2]. Dies führte indessen zu keinem Erfolg[3].

Ziel der Arbeit war daher:

1. Die Darstellung von entsprechenden Phenolaminen und die anschließende Umsetzung mit Quecksilber(II)-ÄDTA. Dabei sollte untersucht werden, ob die phenolische Hydroxylfunktion eine Zwischenstellung zwischen Alkohol und Carbonsäure einnimmt, was sich bei positivem Verlauf auch an der Ausbeute zeigen müßte.

2. Es mußten Verbindungen mit aromatischer Aminogruppe dargestellt und zur Dehydrierung eingesetzt werden, um festzustellen, ob die verminderte Nucleophilie für eine Addition an die anzunehmende Carbonium-Imoniumstufe ausreicht. Die Hydrolyseempfindlichkeit eventuell entstandener Amidine wäre dabei zu untersuchen.

3. Die Struktur der Dehydrierungsprodukte war durch Synthese bzw. durch spektrale Daten eindeutig zu sichern.

4. Vergleichende Untersuchungen bei der Dehydrierung von Phenol- und entsprechenden Anilinderivaten sollten, bei Veränderungen der cyclischen, tertiären Aminkomponente, Aussagen zulassen, ob die Reaktionsmechanismen bei stickstoff- und sauerstoffhaltiger Nachbarfunktion, insbesondere in sterischer Hinsicht, völlig identisch sind.

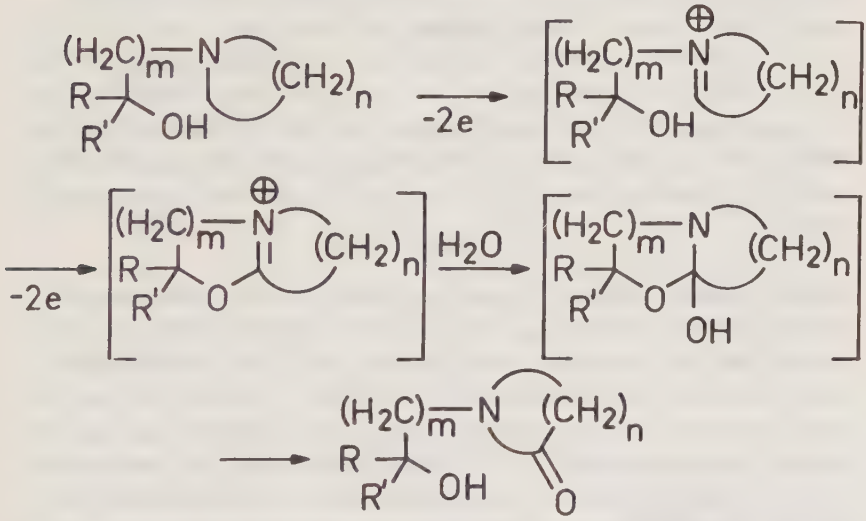
---

2) Hellmann-Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1960)

3) H. Möhrle, unveröffentlichte Versuche

## A. WAHL DER MODELLSUBSTANZEN

Bei der Dehydrierung von tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-acetat, unter Zusatz von Dinatriumäthylendiamintetraacetat als Komplexbildner, war bei Anwesenheit einer alkoholischen Hydroxylgruppe in geeigneter Entfernung und sterischer Stellung in umfangreichen Modellversuchen[1] eine[4] Nachbargruppenbeteiligung festgestellt worden, die zu einer doppelten Dehydrierung unter Bildung eines Hydroxylactams als Endprodukt führte:




Der Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex greift am tertiären Stickstoff an und führt unter Entzug von 2 Elektronen zur Bildung einer Imoniumverbindung. In einer Art intramolekularer Mannich-Reaktion addiert sich die Hydroxylgruppe nucleophil an die C = $N^+$-Bindung unter Ausbildung eines Oxa-Aza-Bicyclus, der dann erneut dehydriert wird. Die anschließende Hydrolyse liefert das Hydroxylactam.

---

4) H. Baumann, Dissertation, Tübingen 1967

Diese Reaktionsfolge tritt nur ein, wenn die OH-Funktion in β- oder γ-Stellung zum Stickstoff in der Seitenkette steht. Das heißt, bei der Cyclisierung muß ein 5- oder 6-Ring entstehen.

Da bei Phenolen durch den Aromat bei der Ringbildung eine zusätzliche Spannung auftritt, schien für die Phenolamine die γ-Stellung der Hydroxyfunktion günstiger. Derartige Verbindungen sind durch eine Mannich-Reaktion leicht zugänglich. In einer Patentschrift[5)] ist die Darstellung solcher Substanzen beschrieben, jedoch wurde irrtümlich angenommen, daß es sich nicht um Phenole, sondern Phenoläther der allgemeinen Formel $R - O - CH_2 - NR'R''$ handelt, da sie in Alkalien unlöslich zu sein schienen. Für die Herabsetzung der Alkalilöslichkeit der Phenolamine dürfte aber eine innermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen phenolischem Hydroxyl und Aminstickstoff verantwortlich sein.

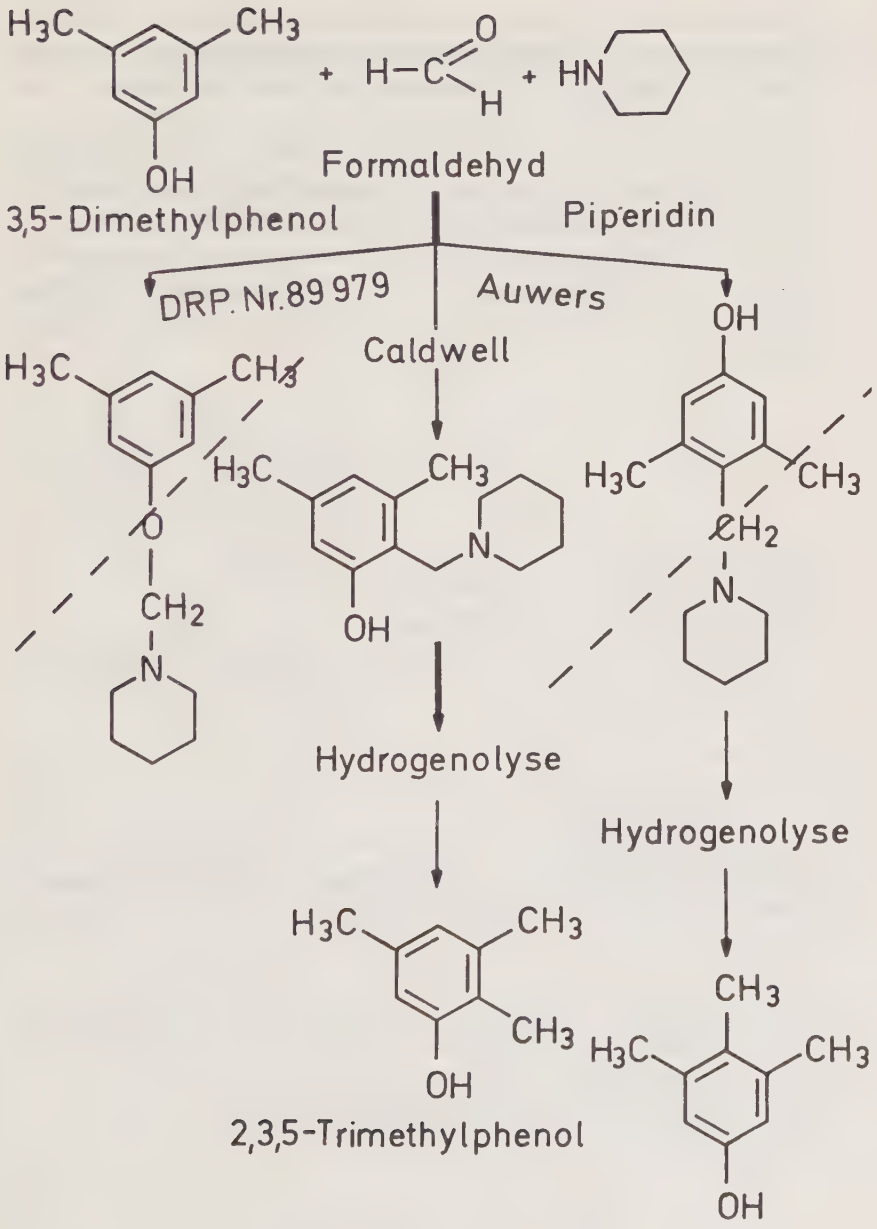
Später forderte AUWERS[6)] eine Kernsubstitution, die jedoch überwiegend in p-Stellung und nur, wenn diese besetzt ist, in o-Stellung zur OH-Gruppe erfolgen sollte. Erst die Hydrogenolyseversuche von CALDWELL und THOMPSON[7)] erbrachten den Beweis, daß die Substitution bevorzugt in o-Stellung und nur in wenigen Ausnahmefällen in p-Stellung eintritt. Sie erhielten aus dem nach AUWERS aus 3,5-Dimethylphenol, Formaldehyd und Piperidin dargestellten Phenolamin nach Hydrogenolyse 2,3,5-Trimethylphenol:

---

5) Deutsches Reichspatent Nr. 89979 vom 1. März 1895

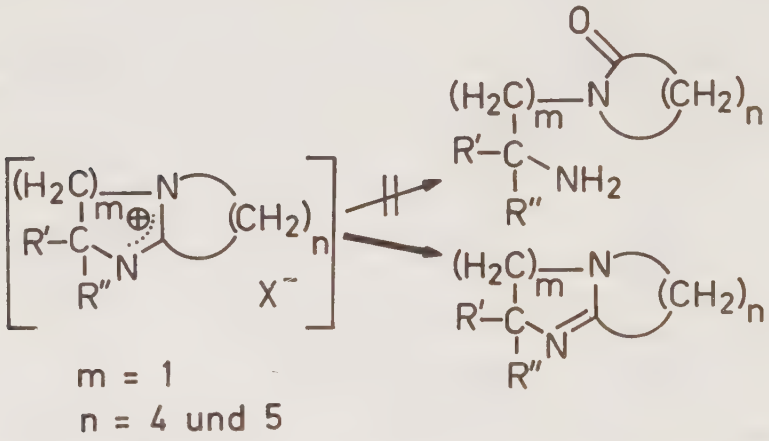
6) K. Auwers und A. Dombrowski, Liebigs Ann. Chem. 344, 280 (1906)

7) W. T. Caldwell und Th. R. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 61, 2354 (1939)


3,5-Dimethylphenol
Formaldehyd
Piperidin
DRP. Nr. 89 979
Auwers
Caldwell
Hydrogenolyse
Hydrogenolyse
2,3,5-Trimethylphenol

Um diesen Schwierigkeiten der Strukturzuordnung zu entgehen, sollten nur p-alkylierte Phenole in die Mannich-Reaktion eingesetzt und diese Modellsubstanzen dehydriert werden.

Bei der entsprechenden Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von primär/tertiären Diaminen beobachteten MÖHRLE und Mitarbeiter[8),9),10)] analoge Verhältnisse, lediglich mit dem Unterschied, daß nach der zweiten Dehydrierung ein mesomeriestabilisiertes Amidiniumion entsteht, das beim Alkalisieren keine Hydrolyse zum Aminolactam erleidet, sondern das freie Amidin ergibt.



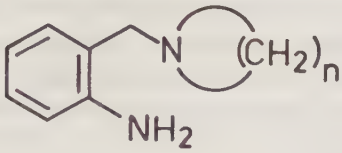

Zur Klärung der Frage, ob eine aromatische Aminogruppe, deren Basizität im Vergleich zu aliphatischen Aminen durch Mesomerie um mehrere Zehnerpotenzen erniedrigt ist, noch ausreicht, eine

8) H. Möhrle und S. Mayer, Tetrahedron Letters (London) 51, 5173 (1967)

9) S. Mayer, Dissertation Tübingen 1968

10) R. Engelsing, Dissertation Tübingen 1970

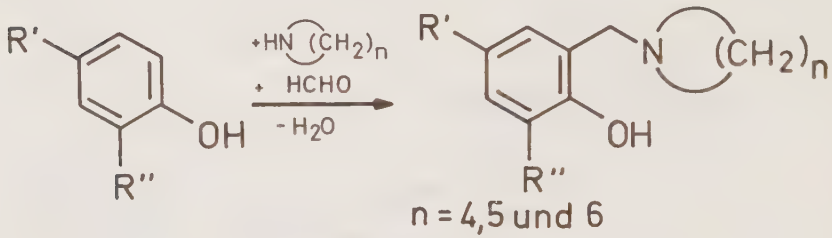
nucleophile Addition vorzunehmen, boten sich die o-Aminobenzyl-tert.amine an, welche die aromatische Aminogruppe in der erforderlichen γ-Stellung zum tert.Aminstickstoff tragen.




n = 4,5 und 6

## 1. DARSTELLUNG DER PHENOLAMINE

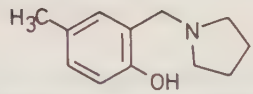
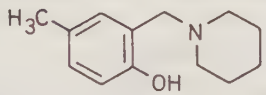
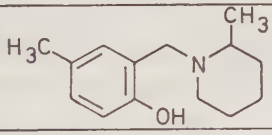
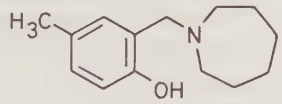
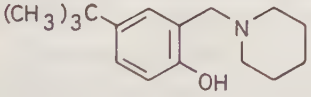
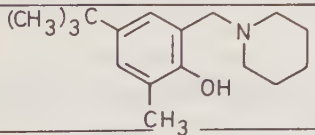
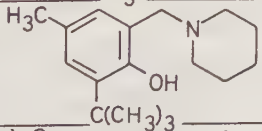
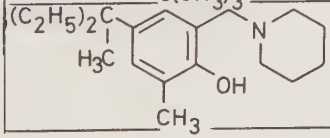
Die Mannich-Kondensation wurde in jedem Fall bei Raumtemperatur mit den freien sekundären Aminen durchgeführt. Versuche, die Ausbeute durch Erwärmen zu erhöhen, erbrachten keinen Vorteil, da zum Teil Polymerisation eintrat. Ebenfalls ungünstig erwies sich ein Säurezusatz, da hierbei offensichtlich die α-Aminoalkylierungsreaktion zugunsten der Phenol-Aldehyd-Kondensation unterdrückt wird.




Zur Vermeidung einer mehrfachen Substitution wurde das Phenolderivat in 50 - 90prozentigem Äthanol gelöst und mit äquimolaren Mengen Formaldehydlösung und sekundärem Amin versetzt. Nach mehrtägigem Stehen hatte sich ein gelbes bis bräunliches Öl abgeschieden, das im Vakuum vom Äthanol befreit wurde, und aus dem nach geeigneter Behandlung die meist kristallinen Phenolamine isoliert werden konnten. Bei der Destillation von Phenolaminen kam es bei Temperaturen über 100° zum Teil zur Amineliminierung, wobei die Ausbeute erheblich absank.

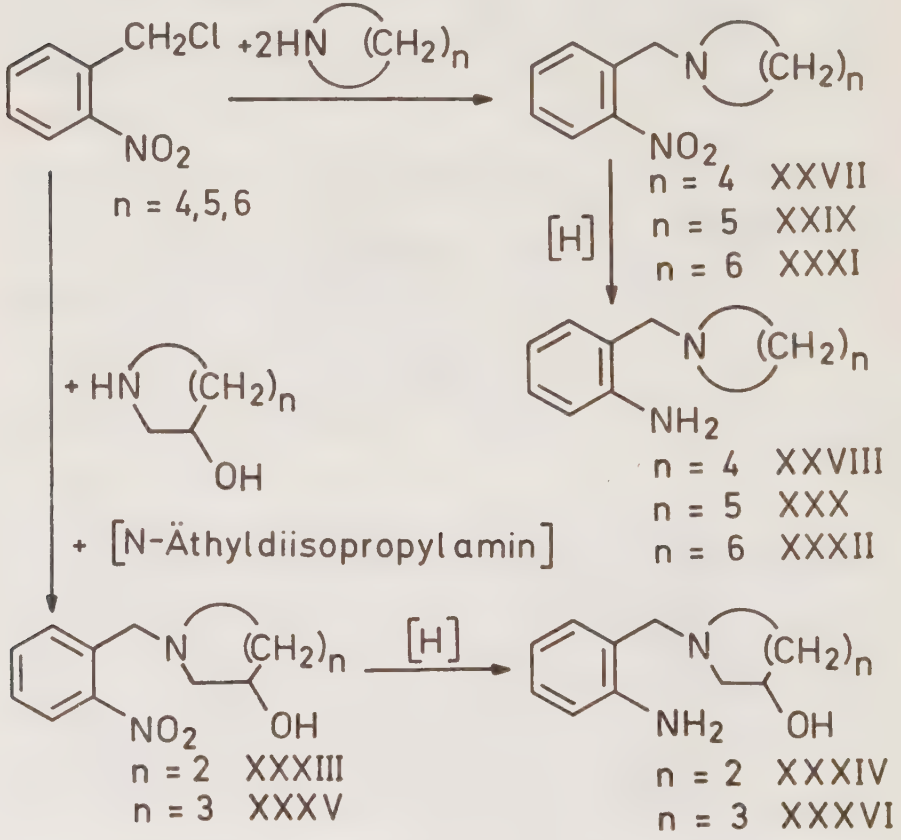
Eine Übersicht über die dargestellten Phenolamine gibt die Tabelle 1.

Tabelle 1:

| Phenolamin | Schmp. bzw. Sdp. (Torr) | Ausbeute | Rf-Wert (Fließ-mittel) |
|---|---|---|---|
|  I | 61 - 62° | 28,4 % | 0,41 (II) |
|  II | 44 - 45°<br>Lit[6] 46° | 86,1 % | 0,52 (I) |
|  III | 122 - 125° (1)<br>Hydrochlorid: 163° (u.Zers.) | 69,5 % | 0,6 (I) |
|  IV | 135 - 136° (1)<br>Hydrochlorid: 166° (u.Zers.) | 55,5 % | 0,57 (I) |
|  V | 48 - 50° | 45,5 % | 0,44 (I) |
|  VI | 36 - 38° | 35,3 % | 0,67 (II) |
|  VII | 86 - 87° | 82,3 % | 0,71 (I) (Laufstr. 15 cm) |
|  VIII | 132 - 135° (2)<br>36 - 37° | 27 % | 0,70 (I) (Laufstr. 15 cm) |

## 2. DARSTELLUNG DER o-AMINOBENZYLAMINE

Die Darstellung dieser Modellsubstanzen erfolgte ausgehend vom o-Nitrobenzylchlorid durch Umsetzung mit dem jeweiligen sekundären Amin und anschließender Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zur Aminofunktion:



Im allgemeinen wurde das o-Nitrobenzylchlorid mit dem doppelten Äquivalent sekundärem Amin in Äther oder Benzol unter Rückfluß erhitzt. Bei den Hydroxyderivaten XXXIII und XXXV erfolgte die Umsetzung wegen der kostspieligen Hydroxyamine in äquimolaren Mengen in Gegenwart von N-Äthyldiisopropylamin[11] als Protonenacceptor.

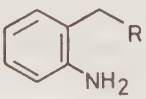
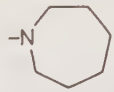
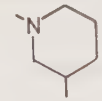
Die nach der Aufarbeitung anfallenden o-Nitrobenzylamine waren durchweg gelbe Öle, die über ihre Hydrochloride gereinigt und charakterisiert wurden.
Bei der katalytischen Reduktion war eine Trennung des entstandenen aromatischen Amins von der nicht umgesetzten Ausgangssubstanz durch Ausschütteln bei verschiedenem pH nicht möglich, da beide Stoffe wegen der cyclischen Aminkomponente basischen Charakter aufweisen.
Deshalb erfolgte die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid-Dihydrat und konzentrierter Salzsäure in Analogie zu[12]. Die dabei aus den o-Aminobenzylaminen erhaltenen kristallinen Amin-Zinn-Komplexe wurden abgenutscht mit Salzsäure gewaschen, mit Natronlauge zersetzt und im Vakuum destilliert. Die o-Aminobenzylamine fielen als gelbliche, zähe Öle an, die zum Teil nach längerem Stehen im Kühlfach erstarrten und über ihre Di-Hydrochloride gereinigt und charakterisiert wurden.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die dargestellten o-Aminobenzylaine:

---

11) S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. 91, 380 (1958)
12) M. M. Sidky und A. A. El-Kateb, Arch. Pharmaz. 301, 571 (1968)

Tabelle 2:

|  | Schmp. bzw. Sdp. (Torr) | Ausbeute (d. Th.) | Rf-Wert (Fließ-mittel) |
|---|---|---|---|
| R = XXVIII | 30 - 31°<br>Lit.[13] 31 - 32°<br>Di-Hydrochlorid: 176° | 87 % | 0,66<br>(III) |
| R = XXX | 98 - 100° (0,5)<br>Lit.[14] 30°<br>Di-Hydrochlorid: 208° (u. Zers.) | 65,7 % | 0,45<br>(I) |
| R =  XXXII | 131° (2)<br>Lit.[14] 154 (5)<br>Di-Hydrochlorid: 194° (u. Zers.) | 79,6 % | 0,46<br>(I) |
| R = XXXIV | 40 - 41° (Luftbad)<br>170 - 210° (0,7)<br>Di-Hydrochlorid: hygroskopisch | 79,2 % | 0,48<br>(IV) |
| R =  XXXVI | 180 - 210° (0,7)<br>(Luftbad)<br>Di-Hydrochlorid: 151 - 156° (u.Zers.) | 88,7 % | 0,61<br>(IV) |

13) E. Späth, F. Kuffner und N. Platzer, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 935 (1935)

14) O. Meth-Cohn, H. Suschitzky und M. E. Sutton, J. chem. Soc. (C) (London) 1968, 1722

## B. Hg(II)-ÄDTA+)-DEHYDRIERUNGEN DER PHENOLAMINE

Die Dehydrierungen wurden mit Quecksilber(II)-acetat unter Zusatz von Dinatriumäthylendiamintetraacetat bei 4 Oxydationsäquivalenten in einprozentiger Essigsäurelösung unter Standardbedingungen[15] durchgeführt.

Bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivates I gelang es erwartungsgemäß nach der Aufarbeitung nicht, aus der Nicht-Basen-Phase ein Produkt zu isolieren. Allerdings konnten im DC Spuren des entstandenen Phenollactams nachgewiesen werden, und das IR-Spektrum der Nicht-Basen-Phase wies eine Bande bei 1640 $cm^{-1}$ auf, die einer Lactam-C=O-Schwingung zugeordnet werden konnte.[16] Es liegt damit eine weitgehende Parallelität zur Dehydrierung von N-(β-Hydroxyalkyl)-pyrrolidinen vor[17].

Bei der Dehydrierung von III, bei der eine Quecksilberabscheidung von 38 % der Theorie ber. auf 2 Oxyd.-Äquiv. eintrat, gelang es weder die eventuell entstandene Imoniumverbindung noch das entsprechende Dihydro-1,3-oxazin-Derivat zu isolieren.

---

15) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964)

16) L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution, 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966

17) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965)

---

+) Im folgenden soll unter Hg(II)-ÄDTA das Reagens Quecksilber(II)-acetat zusammen mit der äquivalenten Menge Dinatriumäthylendiamintetraacetat verstanden werden. Hg(II)-AeDTA dagegen ist Dinatriumquecksilberäthylendiamintetraacetat, hergestellt aus Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat.

Bei den Dehydrierungsversuchen von VII und VIII löste sich das eingesetzte Phenolamin kaum oder nur unvollständig in einprozentiger Essigsäure. Die abgeschiedene Quecksilbermenge lag maximal bei 20 %, zum Teil aber unter 10 % der Theorie ber. auf 4 Oxyd.-Äquiv. Sie wurden deshalb einer Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung unterworfen (s. u.).

Bei den übrigen Phenol-Mannichbasen konnte aus der Nicht-Basen-Phase der Dehydrierungsansätze in jedem Fall ein Produkt isoliert werden, das im IR-Spektrum im Bereich von 1605 - 1640 $cm^{-1}$ eine Absorptionsbande zeigte, die einer Lactam-C=O-Schwingung zugeordnet werden konnte. Die Ausbeuten lagen bei etwa 30 % der Theorie und waren somit durchweg geringer als bei der Dehydrierung von vergleichbaren Aminoalkoholen[17),18),19)].

Neben den Lactamen mußten, wie die dc-Untersuchung der Nicht-Basen-Phase nach Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zeigte, wenigstens in Spuren noch die entsprechenden Aldehyde entstanden sein. Dies ist verständlich, da es sich bei den Phenol-Mannichbasen um phenyloge Carbinolamine handelt.

---

18) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 658 (1965)

19) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 612 (1965)

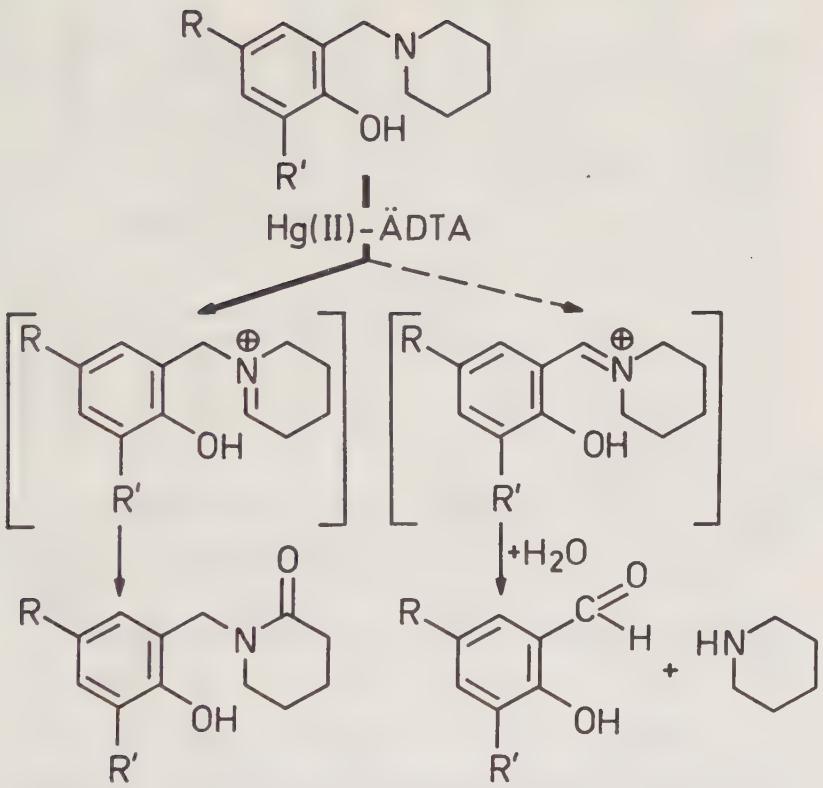
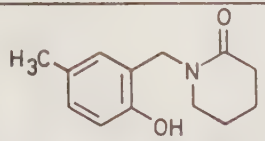
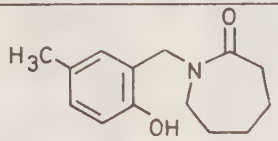
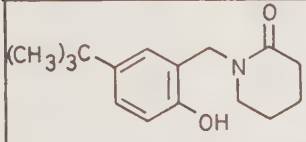
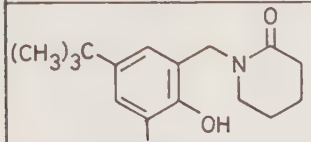



Tabelle 3 zeigt die durch Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung dargestellten Phenollactame:

Tabelle 3:

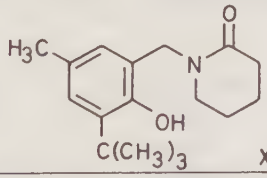
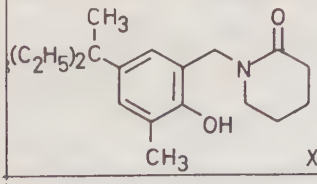
| Verbindung | Schmp. | Rf-Wert (Fließmittel) | IR-Bande -C(=O)-N | Ausgeschiedenes Hg (ber. auf 4 Oxyd.Äquiv.) | Isolierte Lactammenge |
|---|---|---|---|---|---|
|  XI | 119-120,5° | 0,65 (I) | 1621 $cm^{-1}$ | 55,1 % | 318 mg (29,8 % d. Th.) |
|  XIII | 106-107° | 0,64 (I) | 1610 $cm^{-1}$ | 54 % | 276 mg (26 % d.Th.) |
|  XIV | 118° | 0,56 (I) | 1604 $cm^{-1}$ | 49 % | 291 mg (27,3% d.Th.) |
|  XV | 127-128° | 0,65 (II) | 1613 $cm^{-1}$ | 55,7 % | 301 mg (28,6% d.Th.) |

## Hg(II)-AeDTA-DEHYDRIERUNGEN DER PHENOLAMINE VII UND VIII

Die Dehydrierungen wurden mit 4 Oxydationsäquivalenten Quecksilberoxid und ÄDTA in 50prozentigem Äthanol unter Standardbedingungen durchgeführt.[20)]
Die ausgeschiedene Quecksilbermenge lag hier bei 60 %, berechnet auf 4 Oxyd.-Äquivalente, und die Ausbeute an isoliertem Phenollactam stieg auf 40 % an.

In der Tabelle 4 sind die durch Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen dargestellten Phenollactame aufgeführt:

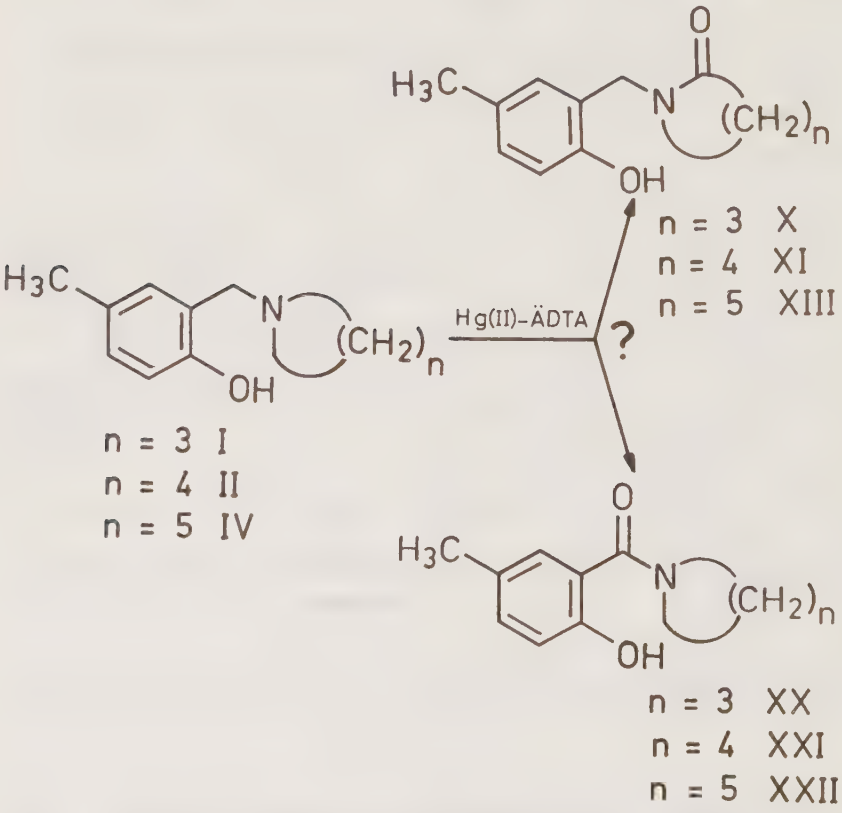
Tabelle 4:

| Verbindung | Schmp. bzw. Sdp. (Torr) | Ausgesch. Hg | Isolierte Lactam-menge |
|---|---|---|---|
|  XVI | 154-155° | 68,4% | 372 mg (39,2 % d. Th.) |
|  XVII | 190-230°(1) (Luftbad) | 63,6% | 349 mg (33,4 % d. Th.) |

20) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

## C. SICHERUNG DER LACTAMSTRUKTUR FÜR DIE DEHYDRIERUNGSPRODUKTE

Aufgrund früherer Untersuchungen[1),4)] war bei den jeweils isolierten "Nichtbasischen Phenolen" eine Lactamstruktur anzunehmen. Es konnte jedoch weder aufgrund der Elementaranalyse noch mit Hilfe der IR-Spektren eine Amidstruktur ausgeschlossen werden:



Daher wurden sowohl die Verbindungen X, XI und XIII mit Lactamstruktur als auch die Derivate XX, XXI und XXII mit Amidstruktur synthetisiert und mit den entsprechenden Dehydrierungsprodukten verglichen.

1. Synthese der Phenolamide

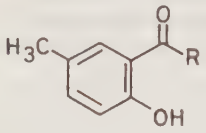
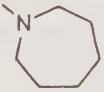
Die Darstellung der Phenolamide erfolgte aus p-Kresotinsäuremethylester durch Kondensation mit den entsprechenden sekundären Aminen in Analogie zu [21].
Da aufgrund von Vorversuchen vermutet werden mußte, daß es zwischen der phenolischen Hydroxylgruppe des Esters und dem basischen Stickstoff des sekundären Amins zu einer Art Salzbildung kommen könnte, wurde der Ester mit dem doppelten Äquivalent Amin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnten 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-pyrrolidin (XX), 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-piperidin (XXI) und 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-hexamethylenimin (XXII) als farblose Kristalle in sehr mäßigen Ausbeuten isoliert werden.

Tabelle 5 gibt die Konstanten der Phenolamide wieder.

---

21) A. P. N. Franchimont, W. van Rijn und H. Friedmann, Receuil trav. chim. Pays-Bas, 26, 229 (1907)

Tabelle 5:

|  | Schmp. | Ausbeute | - C - N (Bande) |
|---|---|---|---|
| R = XX | 140,5° | 16,3 % (d. Th.) | 1632 $cm^{-1}$ |
| R = XXI | 150-152° | 16,5 % (d. Th.) | 1625 $cm^{-1}$ |
| R =  XXII | 142,5-143° | 18,5 % (d. Th.) | 1630 $cm^{-1}$ |

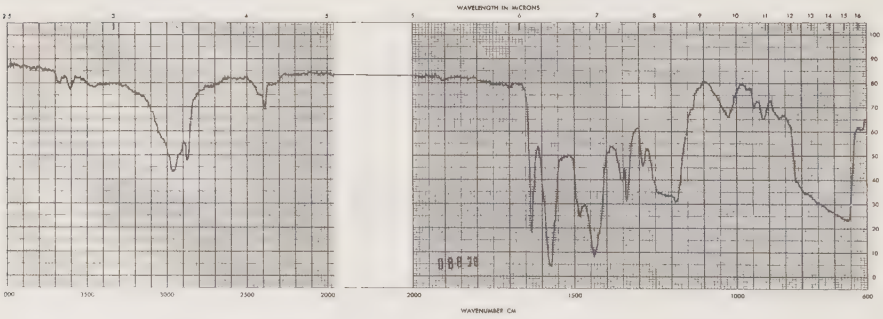
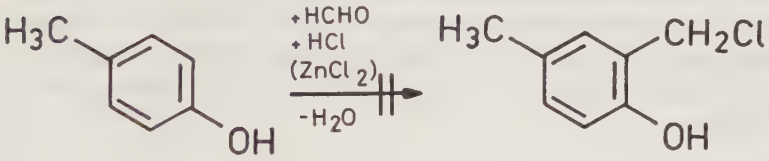


Abb. 1: IR-Spektrum von XX ($CHCl_3$)

## 2. Synthese der Phenollactame

Zur Synthese der bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung eventuell erhaltenen Phenollactame sollte p-Kresol in o-Stellung chlormethyliert und dann jeweils mit dem entsprechenden Natriumsalz des Lactams umgesetzt werden. Die Chlormethylderivate der Phenole sind jedoch durch einfache Reaktion nach G. BLANC[22] nicht zugänglich, da die Phenole so leicht weiterreagieren, daß die Bildung hochmolekularer Kondensationsprodukte nicht zu verhindern ist.




Zum Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe boten sich folgende Wege an:

A) Überführung in das Äthylcarbonat mit Chlorameisensäureäthylester nach SOMMELET[23].

B) Überführung in das Acetal mit Hilfe von Dihydro-4H-pyran entsprechend BAUMEYER[24].

C) Überführung in den Methyläther mittels Dimethylsulfat nach ULLMANN und WENNER[25].

---

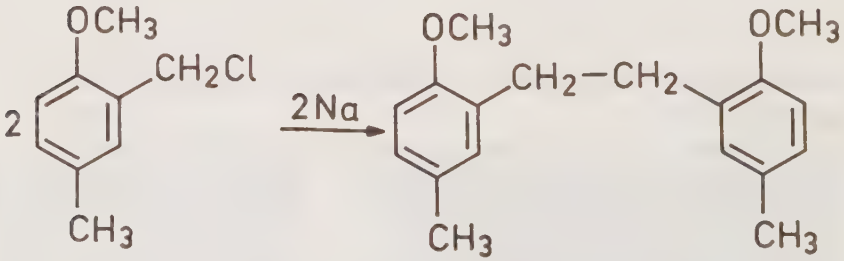
22) G. Blanc, Bull. Soc. chim. France (4) 33, 313 (1923)

23) M. Sommelet, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 197, 256 (1933)

24) G. Baumeyer und Eu. Müller in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 6/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960 (S. 375)

25) F. Ullmann und P. Wenner, Liebigs Ann. Chem. 327, 114 (1903)

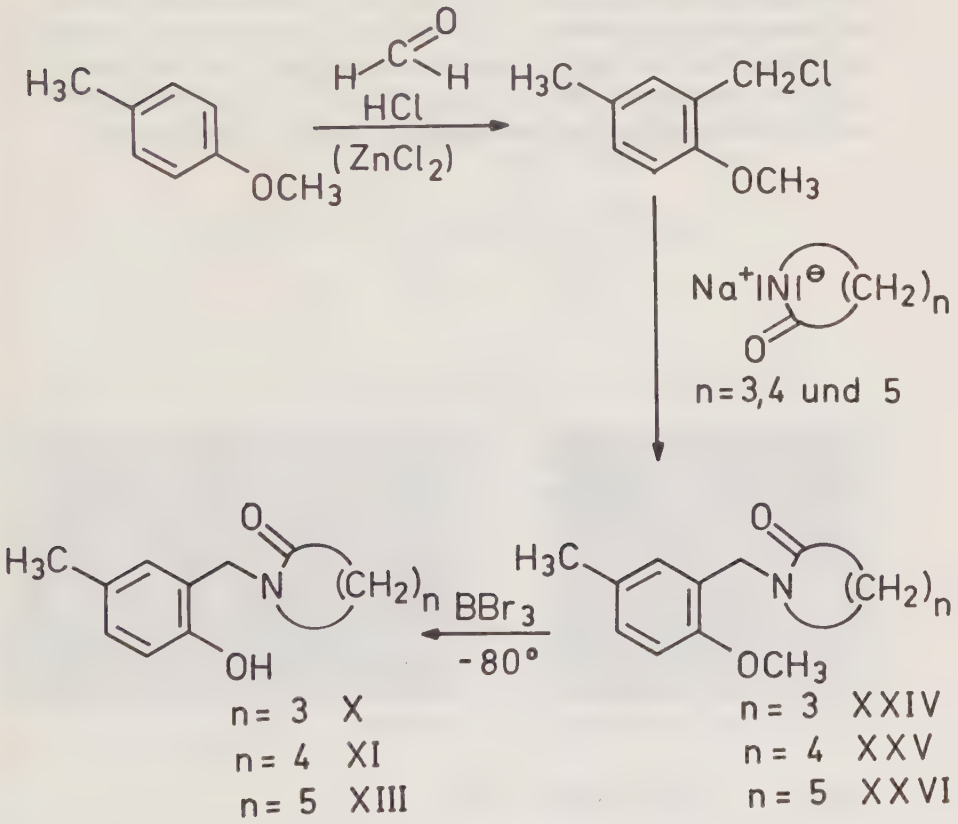
Die Synthesewege A und B führten nicht zum Ziel. Bei A war eine Hydrolyse der Äthylcarbonatgruppe ohne gleichzeitigen Angriff auf die Lactamfunktion nicht möglich. Der Weg B scheiterte in der Stufe der Chlormethylierung des Tetrahydropyranderivates, bei der es zur Verharzung kam.
Daher wurde nach Methode C verfahren.
Der p-Kresyl-methyläther wurde nach QUELET[26] und DUCASSE[27] mit Formaldehydlösung unter Einleiten von Chlorwasserstoff in Gegenwart von Zinkchlorid ohne Lösungsmittel chlormethyliert und die Chlormethylverbindung XXIII mit dem entsprechenden Natriumsalz des Lactams in absolutem Toluol umgesetzt. Hierbei erwies es sich als vorteilhaft, bei Temperaturen unter 100° und mit einem Unterschuß an XXIII zu arbeiten, da sich in der Natrium-Lactam-Suspension bisweilen noch etwas metallisches Natrium befand, das dann in einer Art Wurtz-Fittig-Reaktion die Bildung von 1,2-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-äthan (XXIII a) verursachte.




XXIII XXIII a

26) R. Quelet, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 198, 102 (1934)
27) M. Ducasse, Bull. Soc. chim.(5) France 1283 (1935)

Die anschließende Phenolätherspaltung erfolgte in Anlehnung an das Verfahren von MC.OMIE und WATTS[28], wobei der Phenoläther in wasserfreiem Methylenchlorid bei - 80° mit Bortribromid behandelt wurde. Nach der alkalischen Hydrolyse konnten die entsprechenden Phenollactame als farblose Kristalle isoliert werden.




28) J. F. W. Mc.Omie und M. L. Watts, Chem. and Ind. 1658 (1963) und Tetrahedron (London), 24 2289 (1968)

Die Reaktionsprodukte XI und XIII waren in ihren Konstanten und dem spektralen Verhalten identisch mit den nichtbasischen Phenolen aus der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung der entsprechenden Phenolamine.

Die Darstellung des Pyrrolidon-Derivates erlaubte auch die Bestätigung der Struktur des nur in Spuren erhaltenen nichtbasischen Phenols aus dem 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidin bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung. In beiden Fällen wurde im IR-Spektrum eine Lactambande bei 1640 $cm^{-1}$ festgestellt, und die Rf-Werte bei dc-Untersuchungen waren stets gleich.

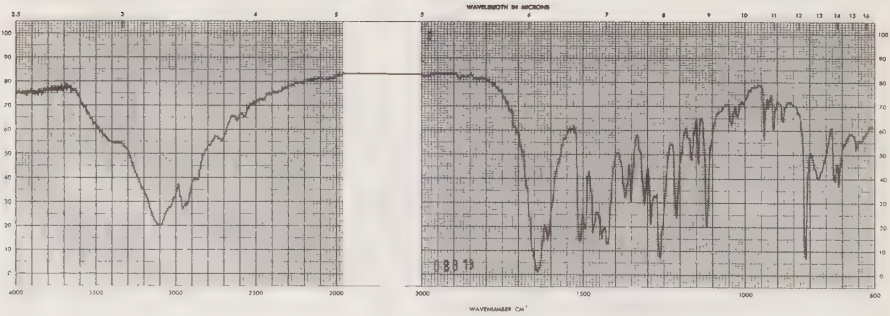
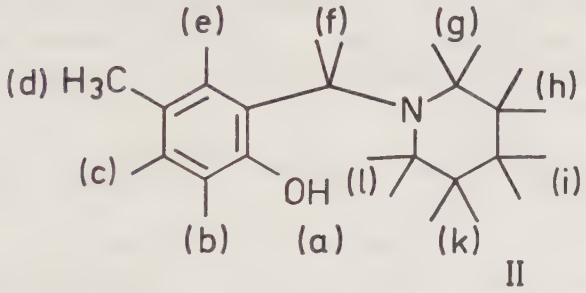


Abb. 2: IR-Spektrum von X (KBr)

## D. KERNRESONANZSPEKTROSKOPISCHE STRUKTURANALYSE+)

### 1. Phenolamine

Die Zuordnung der Protonen im NMR-Spektrum sei am Beispiel des 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidins(II)erläutert (Abb. 3).




II

Das Proton $H_{(a)}$ der phenolischen OH-Gruppe erscheint bei $\tau$ = - 0,41 ppm als breites Singulett und kann mit $D_2O$ ausgetauscht werden. Die Verschiebung nach tiefem Feld deutet auf eine innermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Funktion und dem tertiären Aminstickstoff hin[29),30)].

---

+) Herrn Apotheker Dr. H. Erhardt sei an dieser Stelle herzlich für die Hilfe bei der Diskussion der NMR-Spektren gedankt. Fräulein Dreke am Pharmazeutischen Institut der FU Berlin danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

---

29) H. Kessler, Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 39, 201 (1969)

30) L. M. Jackman und S. Sternhell in International series of monographs in organic chemistry, Vol. 5, 2nd. Edition, Pergamon Press London (1969) S. 216

Die drei aromatischen Protonen $H_{(b)}$, $H_{(c)}$ und $H_{(e)}$ weisen insgesamt ein Multiplett auf, und zwar erscheint $H_{(e)}$ bei $\tau$ = 3,23, und es kommt zu einer meta-Kopplung mit $H_{(c)}$ von 2 Hz., während $H_{(c)}$ bei $\tau$ = 3,00 ebenfalls die meta-Kopplung und eine ortho-Kopplung mit $H_{(b)}$ von $J_{(ortho)}$ 7,5 Hz zeigt. Erwartungsgemäß ergeben die Methylenprotonen $H_{(f)}$ bei $\tau$ = 6,37 und die Protonen der p-ständigen Methylgruppe $H_{(d)}$ bei $\tau$ = 7,72 jeweils ein scharfes Singulett. Die vier dem Stickstoff benachbarten Protonen $H_{(g)}$ und $H_{(l)}$ erscheinen als grobe Triplett-Struktur mit dem Schwerpunkt bei $\tau$ = 7,47 und die restlichen sechs Protonen des Piperidinrestes $H_{(h)}$, $H_{(i)}$ und $H_{(k)}$ als Multiplett bei $\tau$ = 8,42.

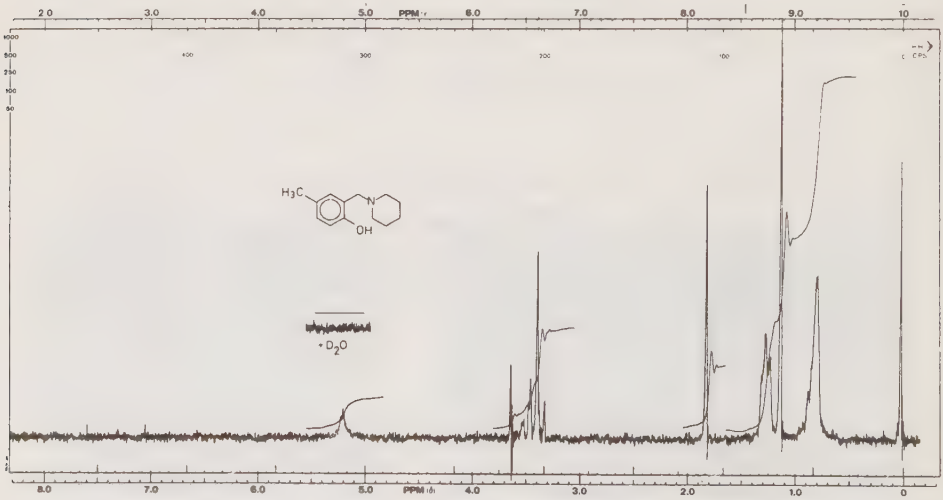
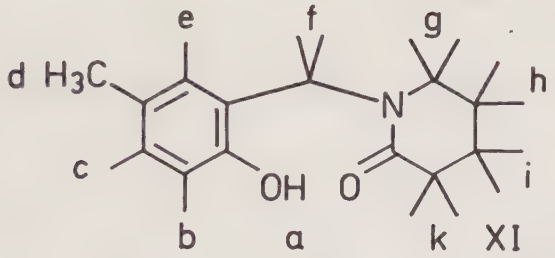



Abb. 3: NMR-Spektrum von II in $CDCl_3$ (Reg.Ber.1000 Hz)

## 2. Phenollactame

Als Beispiel der Zuordnung eines NMR-Spektrums soll 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2)(XI)dienen (Abb. 4).




Bei dem Phenollactam XI ist das phenolische Proton $H_{(a)}$ als scharfes Singulett bei $\tau$ = 0,39 etwas nach höherem Feld im Vergleich zur Phenolbase verschoben; die Lage deutet aber immer noch auf eine Wasserstoffbrücke hin. Die aromatischen Protonen $H_{(e)}$, $H_{(c)}$ und $H_{(b)}$ ergeben ein Multiplett, begrenzt durch $H_{(c)}$ bei $\tau$ = 2,92 und $H_{(b)}$ bei $\tau$ = 3,15, die jeweils wieder die erwarteten meta-$J_{(c/e)}$ ≈2Hz bzw. ortho-Kopplungen $J_{(b/c)}$ ≈ 8 Hz zeigen. Die Methylenprotonen $H_{(f)}$ erfahren bei den Lactamen gegenüber den Aminen eine Tieffeldverschiebung um fast 0,8 ppm, $H_{(f)}$ $\tau$ = 5,59 und erscheinen als scharfes Singulett. Auch die dem Stickstoff benachbarten Protonen $H_{(g)}$ bei $\tau$ = 6,54, die als Multiplett auftreten, sind um fast 1 ppm nach tiefem Feld verschoben. Diese Tieffeldverschiebungen lassen sich leicht aus dem Anisotropieeffekt der C = O-Gruppe bzw. der partiellen Doppelbindungsstruktur der Lactamgruppe ableiten[31),32)].

---

31) H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York (1965) S. 28 ff.

32) D. H. Williams und J. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968) S. 86 ff.

Die der Carbonylgruppe benachbarten Protonen $H_{(k)}$ liegen bei $\tau$ = 7,55. Sie sind ebenfalls vergleichsweise nach tieferem Feld verschoben und bilden zusammen mit den Protonen der Methylgruppe $H_{(d)}\tau$ = 7,72 ein Multiplett. Die übrigen 4 Protonen des Piperidonringes treten als grobe Quadruplett-Struktur bei $H_{(h)\ (i)}\tau$ = 8,20 auf.

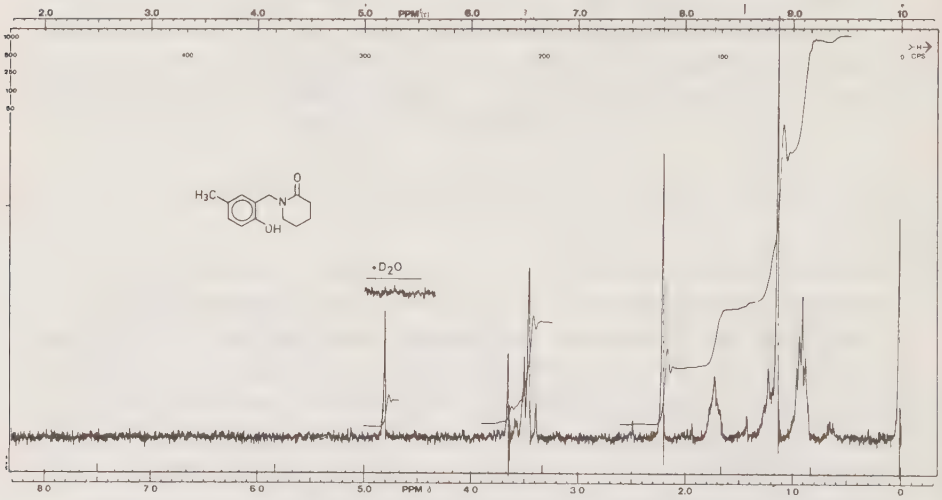
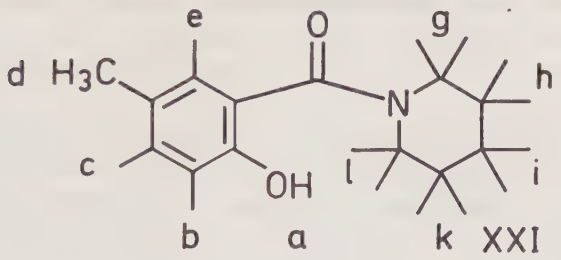



Abb. 4: NMR-Spektrum von XI in $CDCl_3$ (Reg.Ber.1000 Hz)

## 3. Phenolamide

Die Zuordnung der NMR-Spektren soll am Beispiel des entsprechenden Piperidinderivates 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-piperidin(XXI)erläutert werden. (Abb. 5)




Gegenüber den Phenolaminen ist das phenolische Proton $H_{(a)}$ bei $\tau$ = 0,8 als breites Signal um über 1 ppm nach höherem Feld verschoben. Das aromatische Proton $H_{(e)}$ $\tau$ = 2,96 erfährt aufgrund des Anisotropieeffektes der Amidgruppe eine deutliche Tieffeldverschiebung, die allerdings nicht so ausgeprägt ist wie bei dem entsprechenden Chinazolonderivat XLV (siehe dort), auch hier tritt die erwartete meta-Kopplung von $J_{(e/c)}$ = 2 Hz auf. Die aromatischen Protonen $H_{(c)}$ = 2,85 mit meta-$J_{(c/e)}$ = 2 Hz und ortho-Kopplung $J_{(c/b)}$ = 8 Hz und $H_{(b)}$ $\tau$ = 3,10 mit einer ortho-Kopplung $J_{(c/b)}$ = 8 Hz zeigen zusammen mit $H_{(e)}$ das erwartete Multiplett.
Die der Amidgruppe benachbarten vier Protonen $H_{(g)}$ und $H_{(l)}$ erfahren gegenüber den Phenolbasen eine Tieffeldverschiebung um über 1 ppm und erscheinen bei $\tau$ = 6,32. Die Methylprotonen $H_{(d)}$ bei $\tau$ = 7,72 verändern ihre Lage nicht. Die restlichen 6 Protonen des Piperidinringes sind in ihrer chemischen Verschiebung gleichwertig und erscheinen als Multiplett bei $H_{(h,i,k)}\tau$ = 8,31.

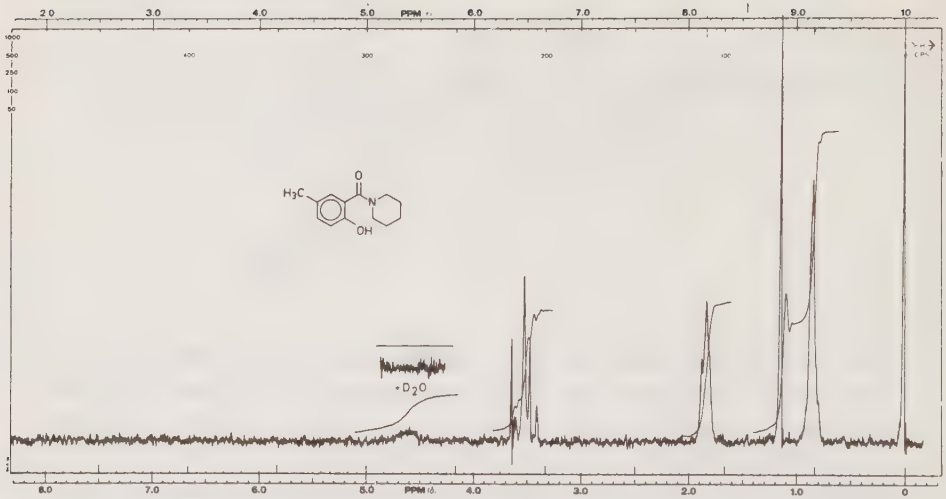


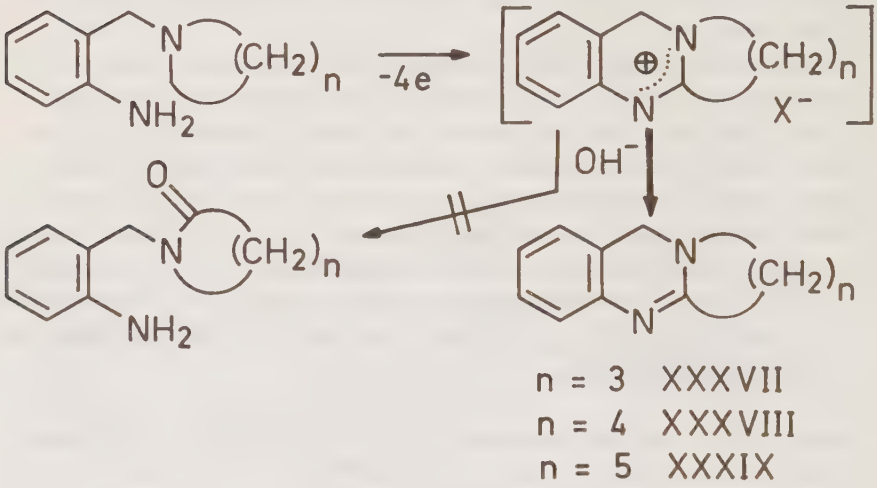

Abb. 5: NMR-Spektrum von XXI in $CDCl_3$ (Reg.Ber.1000 Hz)

## E. Hg(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNGEN DER o-AMINOBENZYL-TERT.AMINE

Die Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungen der cyclischen tertiären Amine mit primärer aromatischer Aminogruppe verliefen überraschend schnell und mit relativ guter Ausbeute. Die Dehydrierungen wurden sowohl mit 4 als auch zur Verbesserung der Ausbeute mit 8 Oxydationsäquivalenten unter Standardbedingungen durchgeführt. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen ergaben wohl eine höhere Quecksilberabscheidung, aber keine nennenswerte Erhöhung der Ausbeute.
Im Gegensatz zu den Dehydrierungen der Phenolamine konnte hierbei eine Trennung in eine Nicht-Basen- und eine Basenphase nicht mehr erfolgen, da sowohl die Dehydrierungsprodukte als auch die nicht umgesetzten o-Aminobenzylamine aufgrund ihrer basischen Stickstoffunktion in derselben Fraktion anfielen.
Bei der Aufarbeitung der Dehydrierungsansätze erhielt man einen gelben, öligen Rückstand, welcher zum Teil durchkristallisierte und der, wie dc-Untersuchungen zeigten, neben dem eingesetzten o-Aminobenzylamin hauptsächlich aus dem entstandenen Dehydrierungsprodukt bestand.

Die Reaktionsprodukte erwiesen sich als cyclische Amidine, deren Konstitution sich aus der Elementaranalyse und dem spektralen Verhalten ergab. Im NMR-Spektrum ist kein austauschbares Aminproton mehr vorhanden. Damit entstanden hier bei der doppelten Dehydrierung zunächst mesomeriestabilisierte Amidiniumionen, die bei Alkalieinwirkung lediglich die entsprechenden Amidine ergaben, aber keine Hydrolyse zu Aminolactamen erlitten.
Eine Beobachtung, die bei aliphatischen Amidinen bereits früher gemacht worden war[8].

Dies steht in Einklang mit Literaturangaben[33),34)], wonach Vasicin XL durch mehrstündiges Kochen mit konzentrierter Natronlauge in Aceton nicht hydrolysiert wurde und auch die Reduktion des Chinazolon-Derivates XLIV mit Zink und Salzsäure in Essigsäure kein Hydrolyseprodukt sondern 3,4-Dihydro-2,3-tetramethylen-chinazolin (XXXVIII) ergab.




33) E. Späth und E. Nikawitz, Ber.dtsch. chem. Ges. 67, 45 (1934)
34) E. Späth und N. Platzer, Ber.dtsch. chem. Ges. 68, 2221 (1935)

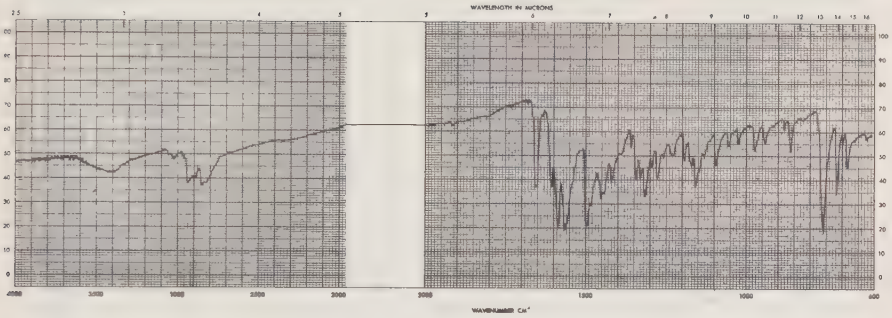
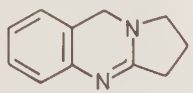
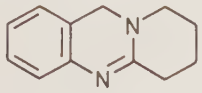
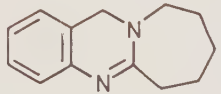
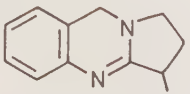
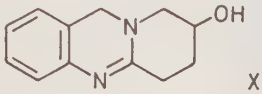


Abb. 6: IR-Spektrum von XXXVIII (KBr)

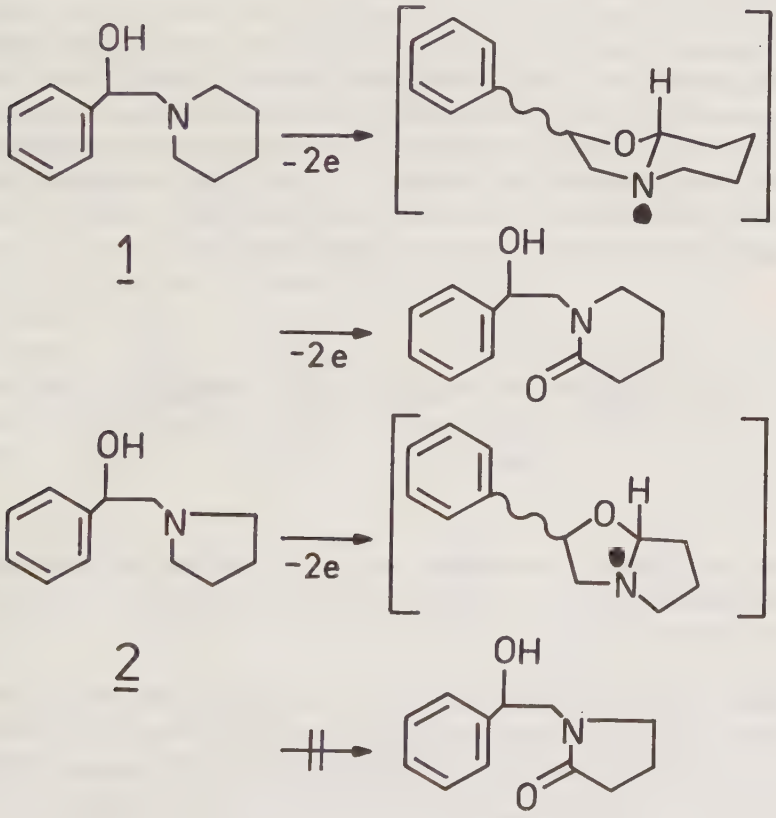
In Tabelle 6 sind die durch Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung dargestellten cyclischen Amidine aufgeführt.

35) E. Späth, F. Kuffner und N. Platzer, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 497 (1935)

Tabelle 6:

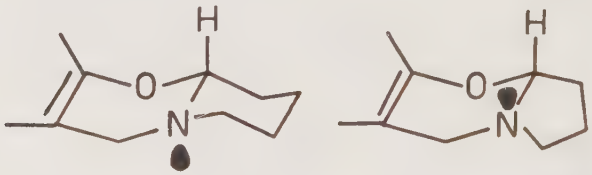
| Verbindung | Rf-Wert (Fließm.) | Schmp. | IR-Bande C = N | Ausgeschiedenes Quecksilber bei: | Isoliertes Amidin |
|---|---|---|---|---|---|
|  XXXVII | 0,4 (III) | 99 - 100° Lit.[35] 100 - 102° | 1610 u. 1655 $cm^{-1}$ | 4 Oxyd.Äquiv. 65,3 % 8 Oxyd.Äquiv. 81,2 % | 521 mg (53,2 %d.Th.) 661 mg (64,6 %d.Th.) |
|  XXXVIII | 0,21 (I) | 82° Lit.[34] 82 - 83° | 1609 u. 1655 $cm^{-1}$ | 4 Oxyd.Äquiv. 83,6 % 8 Oxyd.Äquiv. 92,4 % | 656 mg (67,3 %d.Th.) 723 mg (73,8 %d.Th.) |
|  XXXIX | 0,18 (I) | 96 - 97° | 1610 u. 1665 $cm^{-1}$ | 4 Oxyd.Äquiv. 84,5 % 8 Oxyd.Äquiv. 85,6 % | 777 mg (79,2 %d.Th.) 783 mg 79,7 %d.Th.) |
|  XL | 0,28 (III) | 207 - 209° Lit.[33] 211 - 212° | 1620 $cm^{-1}$ | 4 Oxyd.Äquiv. 59,3 % 8 Oxyd.Äquiv. 64,1 % | 476 mg (48,7 %d.Th.) 492 mg (50,4 %d.Th.) |
|  XLII | 0,15 (III) | 195,5 -197° | 1610 $cm^{-1}$ | 4 Oxyd.Äquiv. 80,4 % 8 Oxyd.Äquiv. 97,4 % | 607 mg (61,8 %d.Th.) 691 mg (70,3 %d.Th.) |

Das Verhalten des Phenolamins bei der Dehydrierung ist nach den bisherigen Erfahrungen bei tertiären Aminen mit aliphatischer Hydroxyfunktion als Nachbargruppe leicht verständlich. So liefert das Piperidinderivat 1 über das bicyclische Intermediärprodukt eines Oxa-Indolizidins das Lactam, wogegen das analoge Pyrrolidinderivat 2 kein Pyrrolidon ergibt.



Dies ist insofern erklärlich, als in letzterem Fall ein Oxapyrrolizidin als Zwischenprodukt angenommen werden muß. Vom Pyrrolizidin selbst ist aber bekannt, daß es aus energetischen Gründen nur in der cis-Form existent ist[36]. Überträgt man dies auf das Oxapyrrolizidin, so steht auch dort das freie Elektronenpaar des Stickstoffs cis zum angulären Wasserstoff, so daß deswegen keine stereoelektronische Dehydrierung[37] des Bicyclus möglich ist und damit keine Lactambildung eintreten kann.

Die Anwendung des Mechanismus auf die Phenolbasen ergibt ein ähnliches Bild, lediglich daß der Oxazolidin-Anteil im entsprechenden Bicyclus durch einen Dihydrooxazinring ersetzt ist. Da letzterer Cyclus sicherlich in Halbsesselform vorliegt, ist auch hier verständlich, weshalb sich beim Pyrrolidinderivat keine Transplanarität zwischen Stickstoff-Elektronenpaar und angulärem Wasserstoffatom ausbilden kann.




Aufgrund dieser Stereochemie sind die Phenolmannichbasen mit den β-Hydroxyaminen zu vergleichen und lassen sich so zwanglos einordnen.

Dagegen liegt bei den den Phenolen entsprechenden Aminen der erste Fall vor, wo bei der Nachbargruppenwirkung einer Aminfunktion im Hinblick auf die Stereochemie keine OH-analogen Verhält-

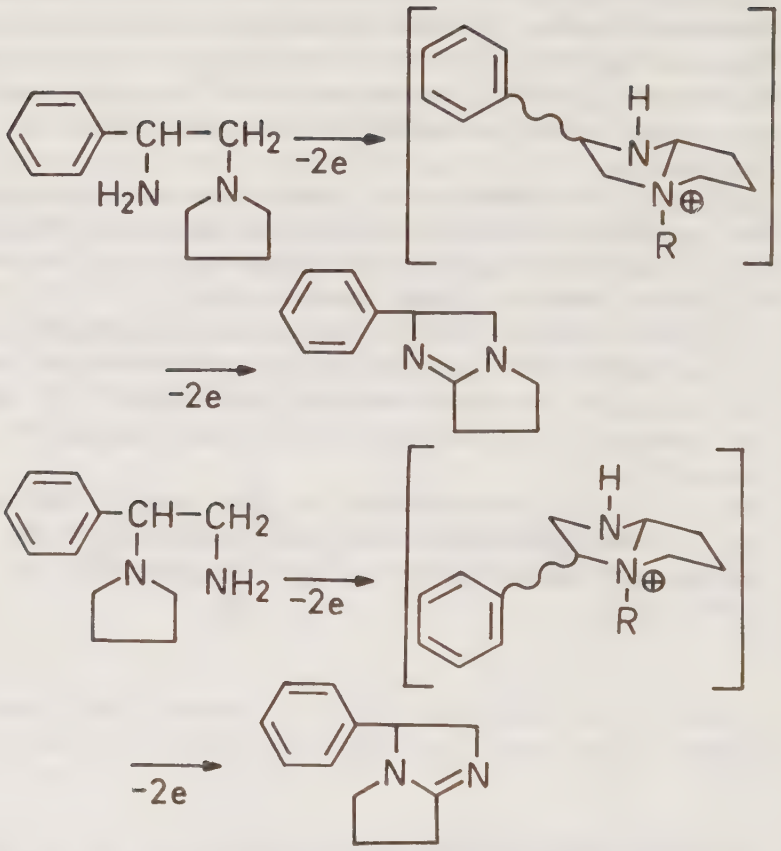
---

36) F. Bohlmann und Ch. Arndt, Chem. Ber. 91, 2167 (1958)

37) R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier und H. Heuser, Helv. chim. Acta 38, 411 (1955)

nisse vorliegen. Obgleich sich in Bindungslänge und Bindungswinkel das Sauerstoff- und Stickstoffatom nicht wesentlich unterscheiden, können offensichtlich aufgrund der Möglichkeit des Durchschwingens der Stickstoffatome andere Konformationen eingenommen werden, die eine stereoelektronische Dehydrierung zulassen. Dies ist verständlich, nachdem die cis-trans Isomere von Bicyclo-[3,3,0]-octanon bekannt sind[38] und bei einer cis-Verknüpfung im Dehydroindolizidin-Zwischenprodukt bei der N-Mercurierung - der 1. Stufe für eine weitere Dehydrierung - sicherlich eine Wechselwirkung zwischen quartärem Stickstoff und angulärem Wasserstoff angenommen werden müßte, so daß durch entsprechendes Umklappen, das zur trans-Verknüpfung führt, diese starke 1,2-Wechselwirkung vermieden wird.
Es ist also durchaus möglich, daß das freie Intermediärprodukt als cis-verknüpfter Bicyclus vorliegt und erst bei der Quaternisierung in die trans-Form übergeht. Ein ähnlicher Fall, der zur Änderung der Ringverknüpfung bei Quaternisierung führt, ist bekannt[39].
Sind diese Überlegungen richtig, so müßte dieselbe Erscheinung bei dem β-prim.-Amino-alkylpyrrolidin ebenfalls auftreten im Gegensatz zu dem entsprechenden tert.-Aminoalkohol. (vgl. S. 35, Verbindung 2)

38) L. N. Owen und A. G. Peto, J. chem. Soc. (London) 1955, 2383
39) H. Möhrle, Chr. Karl und U. Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1968)



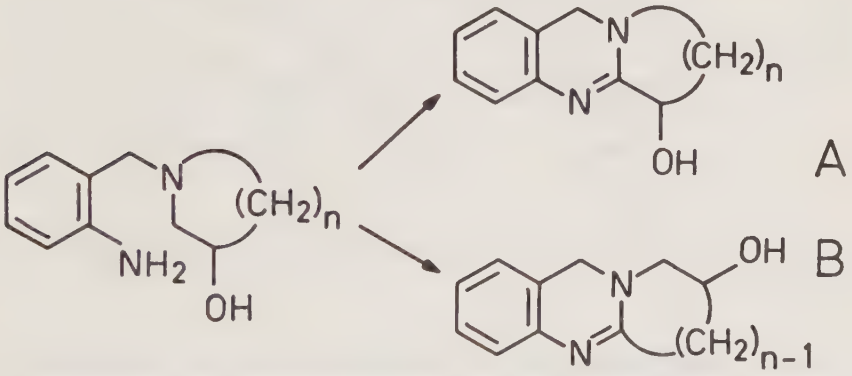

Angeregt durch meinen Befund, stellte FEIL[40] die entsprechenden Untersuchungen an und konnte in Übereinstimmung mit der Theorie aus [(1-Phenyl-1-amino)-äthyl] -pyrrolidin und aus (1-Phenyl-1-pyrrolidino)-äthylamin-(2) die entsprechenden Amidine isolieren.

---

40) R. Feil, Dissertation Tübingen 1970

Damit ist aber gesichert, daß die $NH_2$-Gruppe und die OH-Funktion bei Nachbargruppeneffekten, die eine bicyclische Zwischenstufe einschließen, nicht gleichwertig sind.

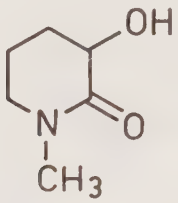
Da aufgrund des Befundes der doppelten Dehydrierung von Aminopyrrolidin-Derivaten grundsätzliche die Möglichkeit gegeben war, das Grundgerüst des natürlich vorkommenden Alkaloids Vasicin darzustellen, interessierte nunmehr, wie sich bei der Dehydrierung cyclische Amine mit einer Hydroxyfunktion verhalten. Prinzipiell bestehen - wenn die Dehydrierung in den Ring verläuft - zwei Möglichkeiten der Ringbildung:



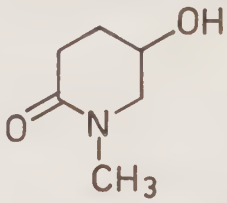

Das heißt, es könnte ein induktiver Effekt der Hydroxygruppe die Ablösung des zum cyclischen Stickstoff α-ständigen Wasserstoffs erleichtern und damit eine Dehydrierung zu einem vasicinanalogen Reaktionsprodukt A hervorrufen, zum anderen wäre aber auch eine sterische Hinderung durch die Hydroxygruppe denkbar, die vorzugsweise zum Cyclisierungsprodukt B führen würde.

Die Versuche an dem Hydroxypiperidinderivat XXXVI ergaben, daß praktisch weitgehend der Weg B beschritten wurde. Das IR-Spek-

trum des Dehydrierungsproduktes, das nur eine schwache C = N-Bande zeigte, ließ erwartungsgemäß keine Entscheidung zwischen der Alternative zu. Im NMR-Spektrum erfolgte mit Trifluoressigsäure fast kein Austausch des HO-Protons, was auf eine starke Wasserstoffbrücke schließen läßt. Dies ist bei Struktur A zu erwarten, bei Konstitution B aber lediglich bei axialer Anordnung der OH-Funktion in dem halbsesselförmig vorliegenden Ring möglich. Eine Entscheidung konnte nur aufgrund der Vergleichsspektren von C und D getroffen werden[41].




C




D

Hier liegen völlig analoge Verhältnisse vor. Das trigonale C-Atom in Nachbarschaft zum Stickstoff, das die Halbsesselkonformation der Ringe bewirkt und die stellungsisomeren OH-Gruppen, wobei für OH- in C die äquatoriale, in D die axiale Anordnung bewiesen ist.
Die weitgehende Identität der Aufspaltung und Bandenbreite des X-Protons in D und B machen die Konstitution des Dehydrierungsproduktes wahrscheinlich.
Die Abb. 7 und 8 zeigen die NMR-Spektren von D und XLII.

---

41) H. Weber, Dissertation Tübingen 1969

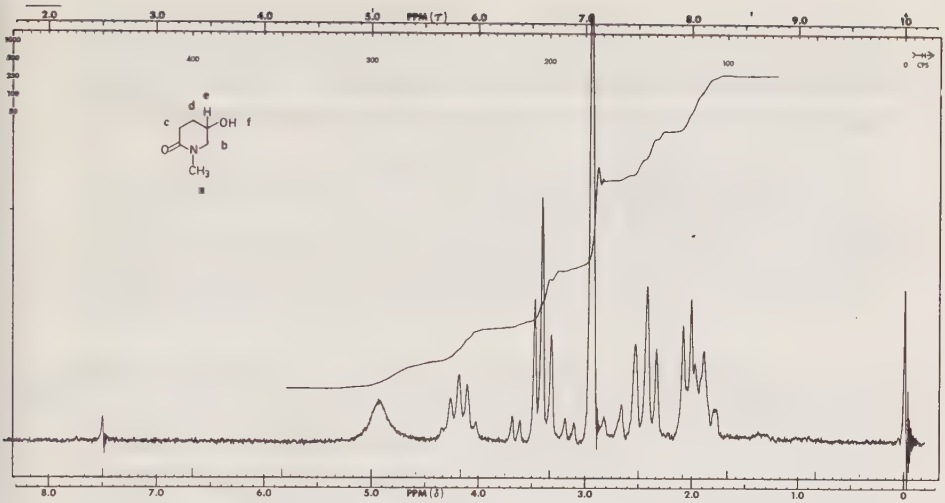



Abb. 7: NMR-Spektrum von D in $CDCl_3$

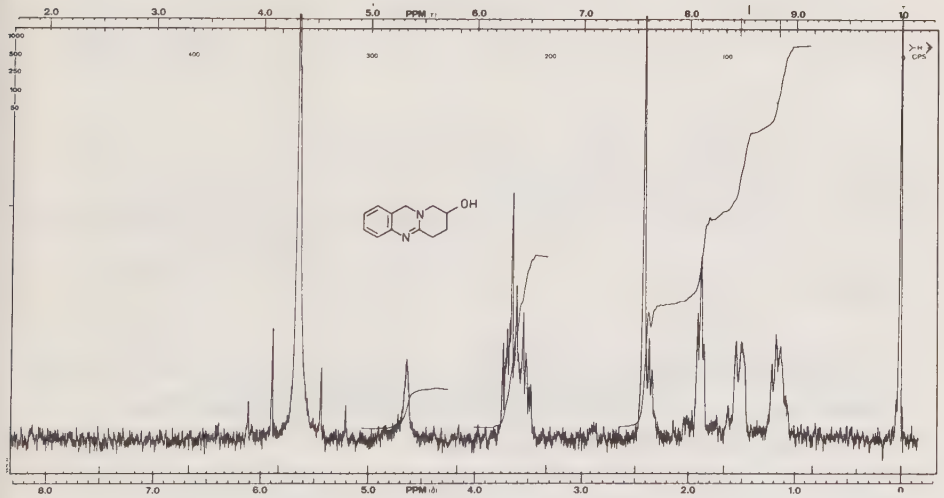



Abb. 8: NMR-Spektrum von XLII in $CF_3COOH$ (Reg.Ber.1000 Hz)

Den Beweis für diese Annahme lieferten Entkopplungsexperimente bei 100 MHz[+)], wobei durch die Einstrahlung des CH-OH-Protons das auftretende Methylensignal bei $\tau$ = 6,26 ppm, das den beiden zum Stickstoff α-ständigen Protonen zuzuordnen ist, zu einem AB-Quartett reduziert wird.
Gleichzeitig wird das Signal bei $\tau$ ca. 7,7 vereinfacht, was den Befund endgültig sichert.
Die Abb. 8 a) zeigt das NMR-Spektrum von XLII, aufgenommen in $CF_3COOD$ bei 100 MHz. (Der Feil deutet die Einstrahlung an.)

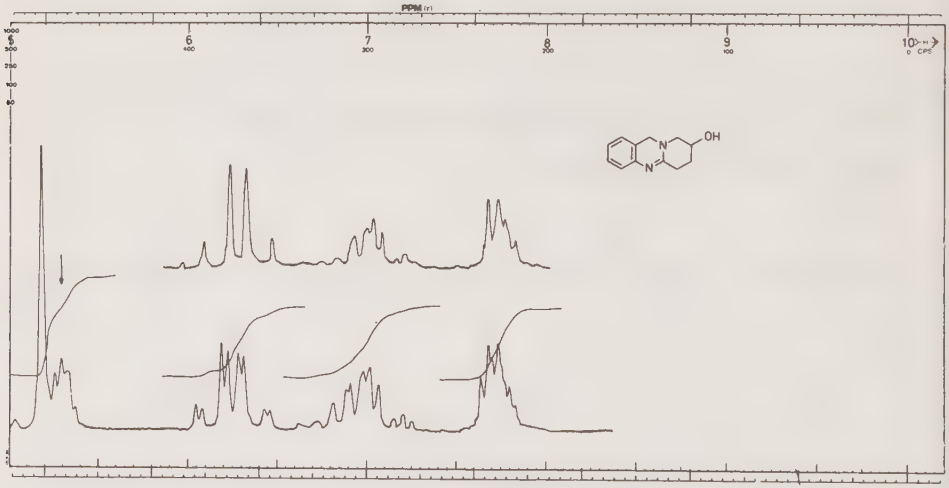



Abb. 8 a: NMR-Spektrum von XLII in $CF_3COOD$, entkoppelt bei 100 MHz

Aufgrund dieser Befunde war die Wahrscheinlichkeit, bei der dehydrierenden Cyclisierung des Hydroxypyrrolidin-Derivates XXXIV zum Vasicin zu kommen, gering.

---

+) Herrn Dr. U. SCHEIDEGGER, Varian AG Zürich, danke ich für die Durchführung der Entkoppelungsversuche.

Überraschenderweise ergab aber die Ausführung der Experimente, daß tatsächliche dl-Vasicin in etwa 50prozentiger Ausbeute entsteht. Es zeigte gleiche Konstanten und identisches spektrales Verhalten wie ein authentisches Vergleichspräparat.+)

Dies ist nur so zu erklären, daß beim Hydroxypiperidin, das in Sesselform vorliegt, die α-ständigen Wasserstoffatome sterisch gleichwertig sind, aber durch die benachbarte OH-Gruppe eine sterische Hinderung erfolgt, so daß die Dehydrierung eine Eliminierung der "freien" Wasserstoffatome bewirkt.

Beim Pyrrolidin müssen die zum Stickstoff α-ständigen Wasserstoffatome nicht gleichwertig sein, da bei Annahme gewellter Formen für die Konformation des stickstoffhaltigen Fünfringes nicht festgelegt ist, welches Ringatom aus der Ebene herausragt. Deswegen kann hier die Dehydrierung in stereoelektronischer Weise durchaus nur in eine Richtung gehen, nämlich dorthin, wo ein benachbartes C-Atom ein zum Stickstoff-Elektronenpaar transplanares Wasserstoffatom trägt, was beim Hydroxypyrrolidin-Derivat offensichtlich das dem hydroxyltragenden C-Atom benachbarte ist.

Diese neue Synthese des Naturstoffs ist insbesondere auch vom biogenetischen Standpunkt aus interessant. Bisher ist lediglich nach SCHÖPF'scher Konzeption[42] von LEONARD und MARTELL[43] eine Synthese unter "zellmöglichen Bedingungen" realisiert worden, die folgenden Verlauf nimmt:

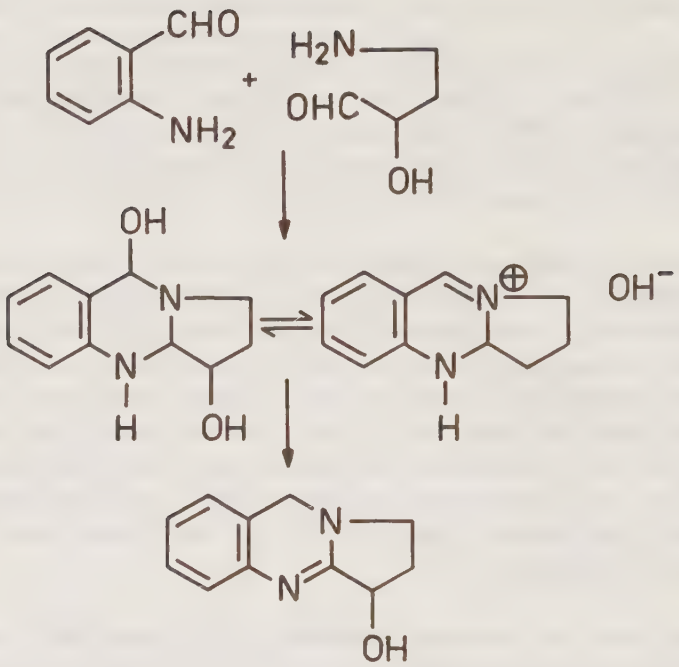
---

+) Der Fa. E. Merck, Darmstadt, danke ich für die Überlassung einer Vergleichsprobe von dl-Vasicin.

---

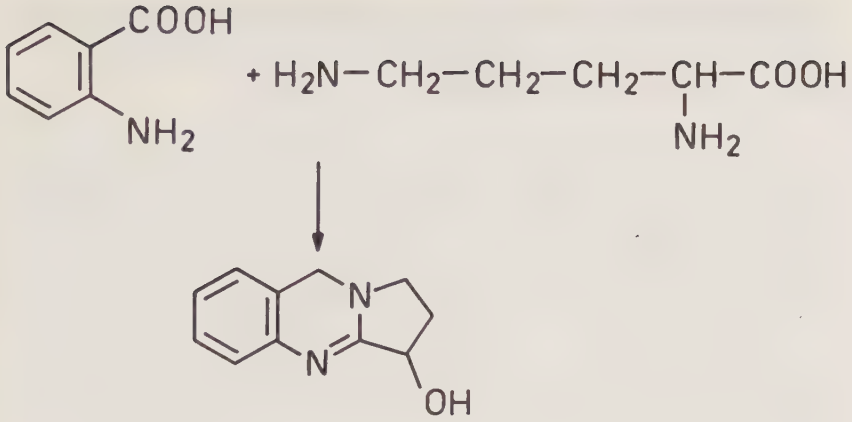
42) C. Schöpf und F. Oechler, Liebigs Ann. Chem. 523, 1 (1936)

43) N. J. Leonard und M. J. Martell, Jr. Tetrahedron Letters (London) 25, 44 (1960)

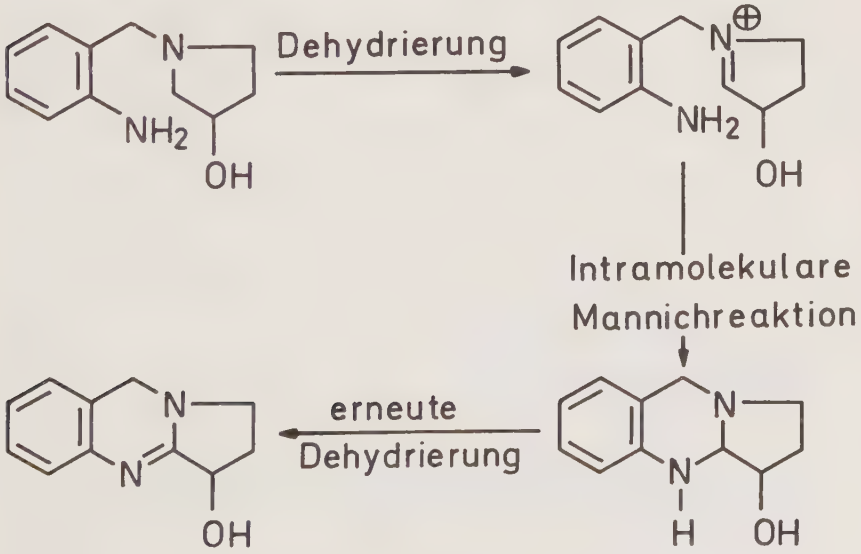



Vasicin (Peganin)

Durch eigentliche Biogeneseversuche mit tracer-Verbindungen ist aber sicher nur bekannt, daß Anthranilsäure eingebaut wird, während man spekulativ den Pyrrolidinanteil aus Ornithin hervorgegangen vermutet.




Interessant scheint die neue Synthese deshalb, weil sie intermediär eine intramolekulare Mannich-Reaktion darstellt, also in übertragenem Sinn der "Woodward-Theorie" entspricht[44].



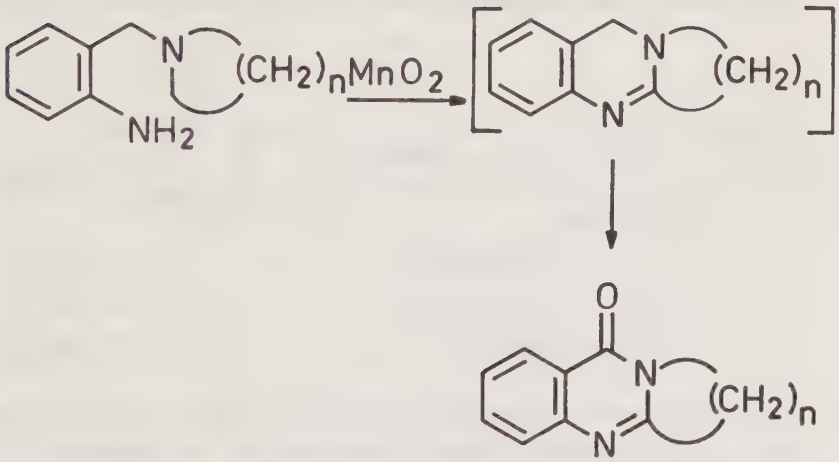

44) R. B. Woodward, Angew. Chem. 68, 13 (1956)

Da Dehydrierungen in der Pflanze auf enzymatischem Wege durchaus gewöhnliche Reaktionen darstellen, scheint ein der Synthese ähnlicher Weg auch biogenetisch denkbar.

## F. OXYDATION DER BEI DER DEHYDRIERUNG ENTSTANDENEN AMIDINE MIT $MnO_2$

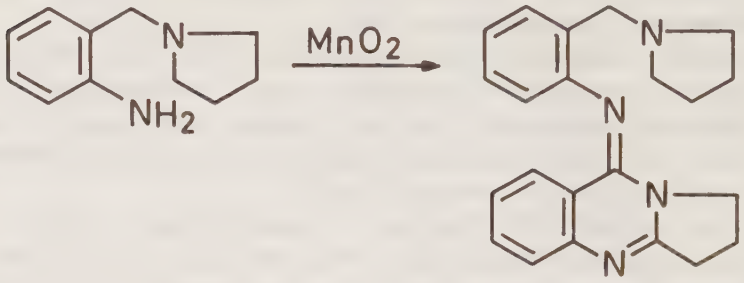
Die Darstellung der den Amidinen entsprechenden Chinazolone war aus zwei Gründen wünschenswert:

1. Bei der Dehydrierung der Anilino-Derivate war in den Ansätzen jeweils neben dem Amidin noch in Spuren eine Verbindung nachzuweisen, bei der vermutet werden konnte, daß sie durch weitere Dehydrierung entstanden war und eventuell ein Chinazolon darstellen würde.
2. Eine englische Arbeitsgruppe[14] nahm bei der Oxydation von o-Aminobenzylaminen mit Mangandioxid eine Amidin-Zwischenstufe an, die weiter zu den entsprechenden Chinazolonen oxydiert werden sollte. Für diese Theorie wurden aber keine experimentellen Beweise angegeben.

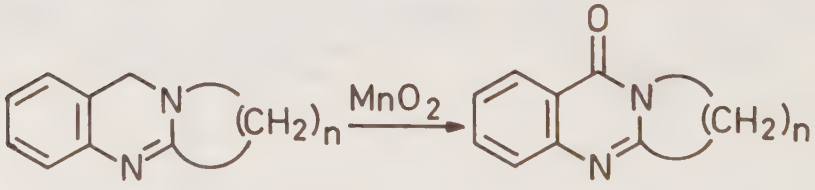



Zur Klärung dieser Fragen wurden die Amidine in benzolischer Lösung der Oxydation mit Mangandioxid bei Raumtemperatur unterworfen.

METH-COHN und Mitarbeiter[14] hatten aber bei der Oxydation des o-Aminobenzylpyrrolidins XXVIII nicht das erwartete Chinazolonderivat XLIV, sondern ein dimeres Oxydationsprodukt erhalten:




Durch Mangandioxid-Oxydation der bei der Dehydrierung entstandenen Amidine XXXVII, XXXVIII und XXXIX gelang es mir jedoch, in jedem Fall die entsprechenden Chinazolonderivate darzustellen:




| | |
|---|---|
| n = 3 XXXVII | n = 3 XLIV |
| n = 4 XXXVIII | n = 4 XLV |
| n = 5 XXXIX | n = 5 XLVI |

Die so erhaltenen Chinazolone stimmten, soweit sie beschrieben sind, in ihren physikalischen Konstanten mit den angegebenen[34),14),45)] überein. Die dc-Untersuchung ergab dieselben Rf-Werte wie bei den Nebenprodukten aus der Dehydrierung der Anilinoamine.

---

45) T. Stephen und H.Stephen, J. chem. Soc. (London) 1956, 4694

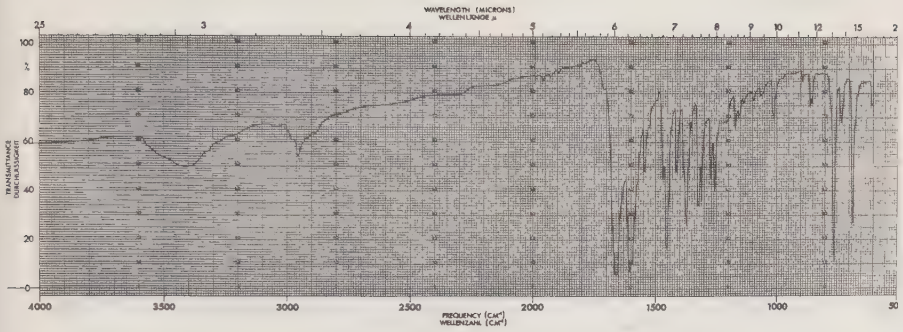
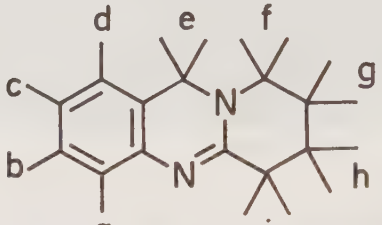



Abb. 9: IR-Spektrum von 3,4-Dihydro-2,3-tetramethylen-chinazolon-(4) (XLIV) in KBr

## G. VERGLEICHENDE KERNRESONANZSPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER AMIDINE UND CHINAZOLONE

### 1. Amidine

Die Abb. 10 zeigt das in $CDCl_3$ aufgenommene NMR-Spektrum von XXXVIII. Die Zuordnung der Protonen sei an diesem Beispiel erläutert:




XXXVIII

Die aromatischen Protonen $H_{(a)}$ bis $H_{(d)}$ erscheinen als breites Multiplett von $\tau$ = 2,85 bis 3,25 ppm. Die Protonen der Methylenbrücke $H_{(e)}$ sind äquivalent und geben ein scharfes Singulett bei $\tau$ = 5,58. Mit $D_2O$ austauschbare Aminprotonen sind nicht mehr vorhanden. Charakteristisch ist wieder die verschiedene chemische Verschiebung der Protonensignale am Piperidinrest. Die dem Stickstoff benachbarten Protonen $H_{(f)}$ erscheinen bei tiefstem Feld ($\tau$ = 6,95) mit grober Triplettstruktur und weisen eine Hauptkopplung von etwa 6 Hz auf. Die Protonen $H_{(i)}$ liegen erwartungsgemäß bei höherem Feld, $\tau$ = 7,47 (Hauptkopplung J = 6 Hz) und sind ebenfalls zu einem Triplett aufgespalten, während die übrigen Ringprotonen $H_{(g)}$ und $H_{(h)}$ ein breites Quintett mit dem Schwerpunkt bei $\tau$ = 8,17 ergeben.

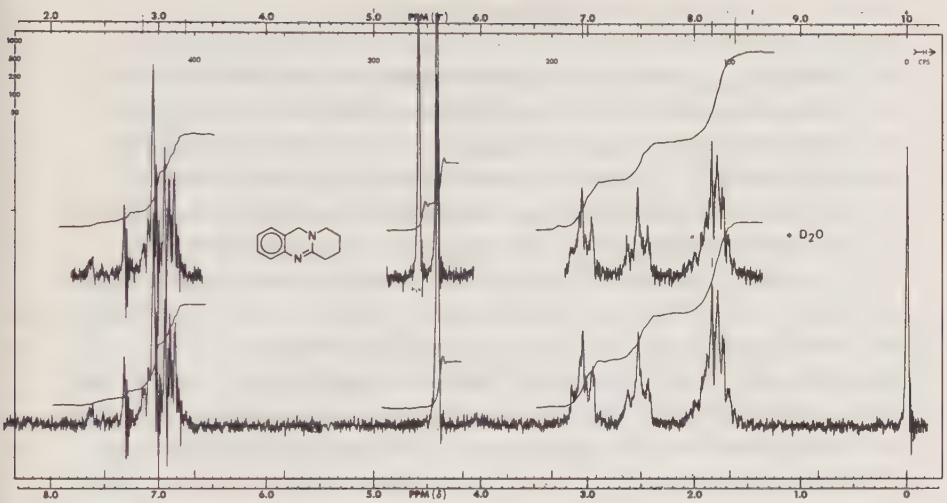
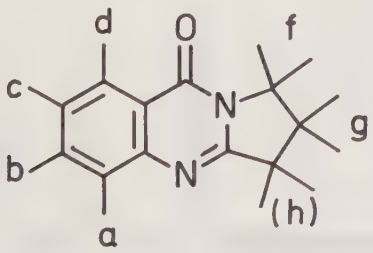



Abb. 10: NMR-Spektrum des Amidins XXXVIII

## 2. Chinazolone

Die Zuordnung in den NMR-Spektren der Chinazolone soll am Beispiel XLIV erläutert werden:




XLIV

Während die aromatischen Protonen $H_{(a)}$, $H_{(b)}$ und $H_{(c)}$ als breites Multiplett bei $\tau$ = 2,87 - 3,20 ppm erscheinen, erfährt das Proton $H_{(d)}$ durch den Anisotropieeffekt der benachbarten C = O-Gruppe eine Tieffeldverschiebung und wird bei $H_{(d)}$ $\tau$ = 1,73 mit einer meta-Kopplung von $J_{(d/b)}$ = 2,5 Hz und einer ortho-Kopplung von $J_{(d/c)}$ = 8 Hz aufgespalten. Das Triplett bei $\tau$ = 5,79 muß den Protonen $H_{(f)}$ zugeordnet werden, denn es liegt bei tieferem Feld als $H_{(g)}$ und $H_{(h)}$ mit einer Kopplung von J = 7 Hz. $H_{(h)}$ bei $\tau$ = 6,83 (J = 7 - 8 Hz) erscheint ebenfalls als Triplett, während die Protonen $H_{(g)}$ bei $\tau$ = 7,73 (J = 7 - 8 Hz) als breites Quintett zur Resonanz gebracht werden.
Beweisend für die Struktur der durch Oxydation der Amidine dargestellten Chinazolone ist neben dem Fehlen des Protonensignals der Methylenbrücke die auffallende Tieffeldverschiebung des Protonenresonanzsignals von $H_{(d)}$ um über 1 ppm.

Die Abb. 11 zeigt das in $CDCl_3$ aufgenommene NMR-Spektrum von XLIV. (Das Spektrum ist mit 20 Hz Offset aufgenommen.)

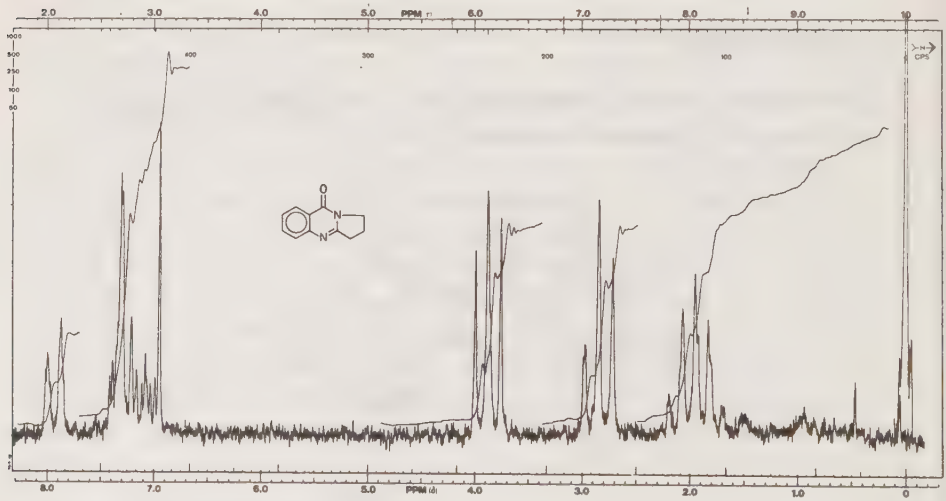
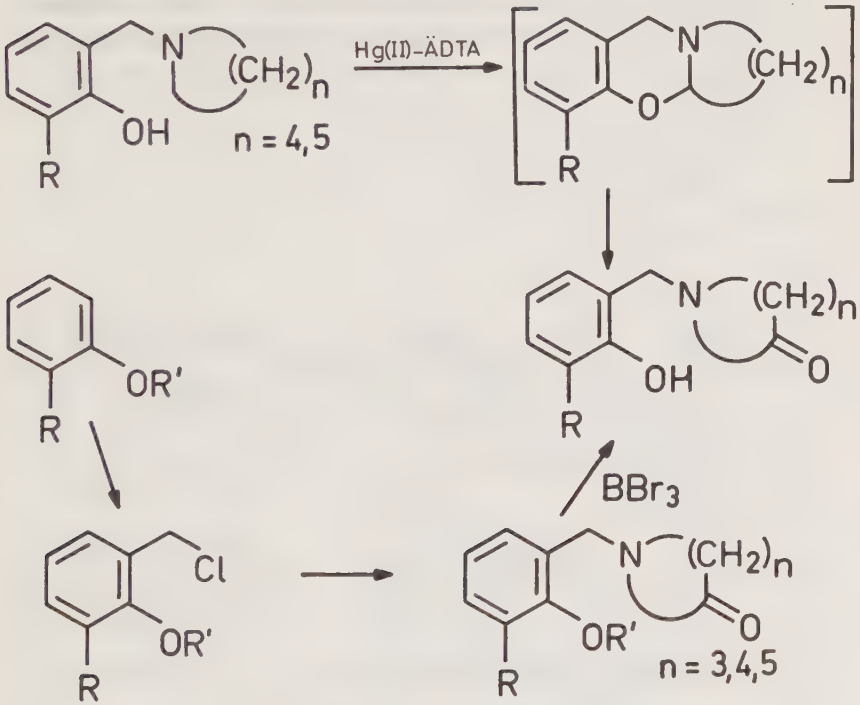



Abb. 11: NMR-Spektrum von XLIV

## ZUSAMMENFASSUNG

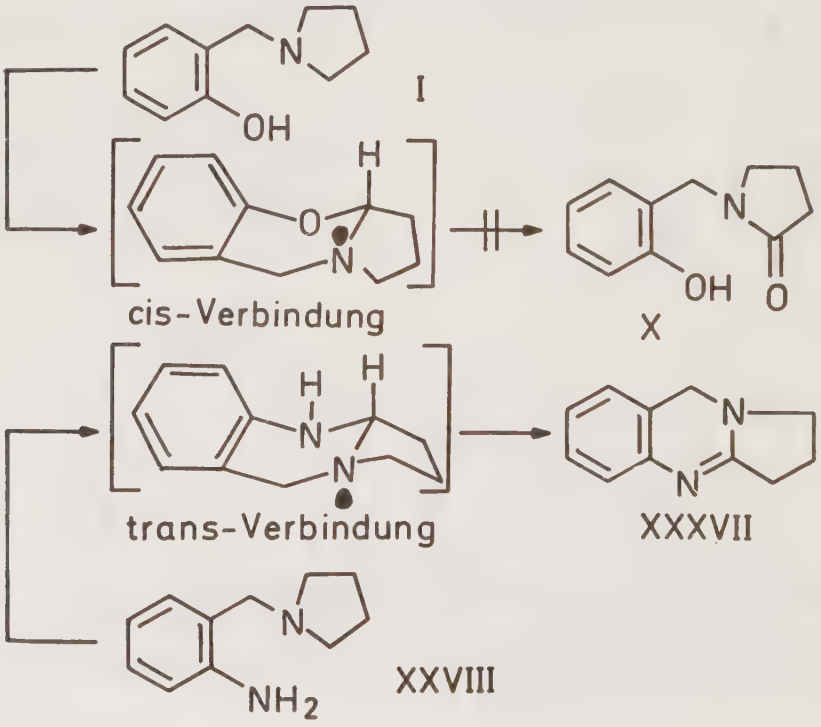
1. Es wurde eine Reihe neuer Phenolmannichbasen dargestellt und der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung unterworfen. Dabei ergab sich, daß bei diesem Reagens praktisch keine Kernmercurierung, sondern ähnlich den Aminoalkoholen eine Reaktionsbeteiligung der Phenolgruppe bei der Dehydrierung stattfand, die insgesamt zu einer doppelten Umsetzung mit einem Phenollactam als Endprodukt führte.




Ein zur phenolischen OH-Gruppe ortho-ständiger Alkylrest verhinderte die Reaktion nicht. Aufgrund der Ausbeute nehmen die Phenolbasen eine Zwischenstellung zwischen Aminoalkoholen und Aminocarbonsäuren bei der Dehydrierung ein.

Zur Sicherung der Struktur der Dehydrierungsprodukte wurden Synthesen zur Darstellung der Phenolamide und Phenollactame ausgearbeitet und damit die Lactamstruktur bestätigt.

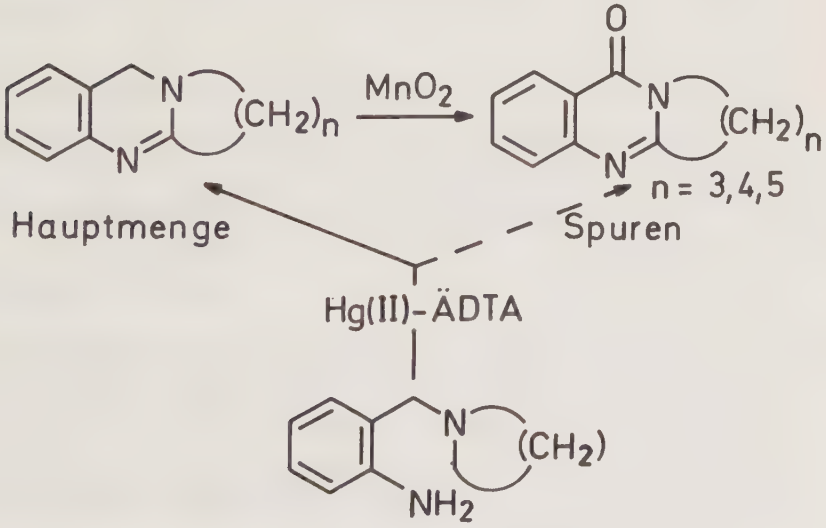
2. Die Untersuchung der Dehydrierung von o-Aminobenzyl-tert. Aminen führte, trotz geringerer Nucleophilie der Nachbargruppe im Vergleich zu aliphatischen Aminen, zu den cyclischen Amidinen.
Überraschend ergab sich aber die Tatsache, daß im Gegensatz zu bisherigen Annahmen keine völlige Analogie zwischen der Nachbargruppenwirkung von Amino- und Hydroxygruppen besteht.



Während I kein Lactam liefert, das heißt keiner doppelten Dehydrierung zugänglich ist, ergibt XXVIII in beachtenswerter Ausbeute das Amidin. Dies muß auf die Konformation des bicyclischen Diaza-Intermediärprodukts zurückgeführt werden, wobei aufgrund des Durchschwingens des Stickstoffs eine Transplanarität des Stickstoffelektronenpaars und des angulären Wasserstoffs möglich ist.

3. Es wurde eine neue Synthese des Alkaloids Vasicin erarbeitet, die aufgrund der intramolekularen Mannichreaktion auch biogenetisches Interesse verdient.

4. Die Oxydation der cyclischen Amidine mit Mangandioxid ergab im Gegensatz zu Literaturangaben in jedem Fall das entsprechende Chinazolon.



Durch den dünnschichtchromatographischen Vergleich konnten in den Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierungsansätzen der o-Aminobenzyl-tert.amine die entsprechenden Chinazolone nachgewiesen werden. Dies läßt darauf schließen, daß in geringem Maße eine Weiterdehydrierung über das Amidin hinaus möglich ist.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Schmelzpunkts-Mikroskop ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien I. Beetz, Kronach, im Pharmazeutisch-chemischen Institut Tübingen und im Pharmazeutischen Institut der FU Berlin ausgeführt.

### Molekulargewichtsbestimmungen

Die Mol.-Gew. wurden mit dem Dampfdruckosmometer nach KNAUER mit Chloroform als Lösungsmittel und massenspektrometrisch mit einem MS 9-Furnia-AEI-Gerät (Manchester) ermittelt.

### Infrarot-Absorptionsspektren

Die Messungen erfolgten im Beckmann IR 8-Spektrophotometer. Öle wurden in Chloroform, feste Stoffe als KBr-Preßlinge oder ebenfalls in Chloroform gemessen.

### NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian Gerät Typ A - 60A bei 60 MHz aufgenommen. Als innerer Standard diente TMS. Entkopplungsversuche wurden bei 100 MHz durchgeführt.

### Dünnschichtchromatographie (DC)

Gearbeitet wurde mit der Grundausrüstung der Fa. DESAGA, Heidelberg. Es wurden mit Kieselgel G "Merck" beschichtete Glasplatten (KF) und DC-Alufolien mit Kieselgel F 254 "Merck"

beschichtet (MF) verwendet. Die Platten wurden 1 Stunde bei 110° aktiviert. Die Laufstrecke betrug 10 bzw. 15 cm.

Fließmittel: I Chloroform : Äthanol (95/5)
(FM.) II Chloroform : Äthanol : konz. Ammoniak (95/5 und 5 Tropfen)
III Chloroform : Äthanol : konz. Ammoniak (40/60 und 10 Tropfen)
IV Chloroform : Methanol (60/40)

Die Detektion erfolgte mit Joddampf[46], mit Dragendorff's-reagens, modifiziert nach THIES und REUTHER[47] oder mit gesättigter 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in 2n-HCl.

Gaschromatographie (GC)

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden an einem Gerät der Fa. Hewlett-Packard, Modell 5754, mit gepackten Säulen und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff (20 ml/Min.).
Zur analytischen Trennung wurde eine 6ft. lange Säule (Durchmesser 1/8 inch) verwendet, die Chromosorb W (AW/DMCS), belegt mit 10 % Silicongumme W 98 (Hewlett-Packard), enthielt.
Für präparative GC diente eine 5 m lange (Durchmesser 8 mm) Kupferrohrsäule, die entsprechend der analytischen Säule gepackt worden war.
Die Retentionszeiten ($T_R$) verstehen sich vom Lösungsmittelpeak an.

---

46) Vgl. F. Moll, Arch. Pharmaz. 296, 205 (1963)
47) H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

## A) DARSTELLUNG VON MODELLSUBSTANZEN

### I. Phenol-Mannichbasen

#### 1. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidin (I)

Nach [6] wurden 7,1 g (0,1 mol) Pyrrolidin und 10,8 g (0,1 mol) p-Kresol in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und 7,7 g 38proz. Formaldehydlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Tage bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß stehengelassen, wobei sich ein Öl abschied. Das Äthanol wurde i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in Essigsäureäthylester aufgenommen und gekühlt. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank wurden die Kristalle abgesaugt und aus Äthanol zweimal umkristallisiert. Aus der öligen Mutterlauge konnte kein festes Produkt isoliert werden.

Schmp. 61 - 62°
Ausbeute: 5,4 g (28,4 % d. Th.)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{17}NO$ | (191,3) | Ber.: C | 75,37 | H | 8,95 | N 7,32 |
| | | Gef.: C | 75,39 | H | 8,99 | N 7,39 |

#### 2. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (II)

Die Darstellung erfolgte analog zu I.
8,5 g (0,1 mol) Piperidin und 10,8 g (0,1 mol) p-Kresol wurden in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und 7,7 g 38proz. Formaldehydlösung zugegeben.

Schmp. 44 - 46° Lit.[6] 46°
Ausbeute: 17,2 g (86,1 % d. Th.)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{19}NO$ | (205,3) | Ber.: C | 76,05 | H | 9,33 | N 6,82 |
| | | Gef.: C | 76,11 | H | 9,30 | N 7,01 |

3. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-2-methyl-piperidin (III)

Die Darstellung erfolgte analog zu I. 9,9 g (0,1 mol) 2-Methylpiperidin und 10,8 g (0,1 mol) p-Kresol wurden in 30 ml 75proz. Äthanol gelöst und 8,55 g 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Der nach dem Abdestillieren des Äthanols i. Vak. zurückbleibende ölige Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit verd. HCl auf pH2 gebracht. Es wurde 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung ammoniakalisiert und 5mal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wurde einer fraktionierten Destillation unterworfen.

$Sdp_1$ 122 - 125°

Ausbeute: 15,2 g farbloses, zähes Öl (69,5 % d. Th.)

Das Hydrochlorid wurde in üblicher Weise hergestellt.

Schmp. 163° (u.Zers.) (Äthanol/Äther)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{21}NO \cdot HCl$ (255,8) | Ber.: | C | 65,75 | H | 8,66 | N | 5,47 |
| | Gef.: | C | 65,92 | H | 8,61 | N | 5,33 |

4. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-hexamethylenimin (IV)

9,9 g (0,1 mol) Hexamethylenimin und 10,8 g (0,1 mol) p-Kresol wurden in 30 ml 75proz. Äthanol gelöst und 8,55 g 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Die Darstellung erfolgte analog zu III.

$Sdp._{1,5}$ 135 - 136°

Ausbeute: 12,2 g farbloses, zähes Öl, das nach mehreren Tagen kristallisierte. (55,5 % d. Th.)

Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp. 166° (u.Zers.)

$C_{14}H_{21}NO \cdot HCl$ (255,8) Ber.: C 65,75 H 8,66 N 5,47
Gef.: C 66,00 H 8,60 N 5,45

5. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-tert.butyl-phenyl)-methyl]-piperidin (V)

8,51 g (0,1 mol) Piperidin und 15,0 g (0,1 mol) 4-tert.-butylphenol wurden in 40 ml 75proz. Äthanol gelöst und 8,55 g 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Das nach 7tägigem Stehen bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.
Schmp. 48 - 50°
Ausbeute: 11,3 g (45,5 % d. Th.)

$C_{16}H_{25}NO$ (247,4) Ber.: C 77,65 H 10,18
Gef.: C 78,04 H 10,07

6. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.butyl-phenyl)-methyl] -piperidin (VI)

8,51 g (0,1 mol) Piperidin und 16,4 g (0,1 mol) 4-Tertiärbutyl-6-methyl-phenol wurden in 50 ml 75proz. Äthanol gelöst und 8,55 g 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Die Darstellung erfolgte analog zu I. Nach dem Abdestillieren des Äthanols wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit verd. HCl angesäuert. Das auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, in Wasser suspendiert und unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak ammoniakalisiert. Anschließend wurde 5mal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridauszüge über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der kristalline Rückstand wurde aus Äthanol|Äther umkristallisiert.

Schmp. 36 - 38°
Ausbeute: 9,3 g (35,3 % d. Th.)

$C_{17}H_{27}NO$ (261,4) Ber.: C 78,13 H 10,41
Gef.: C 78,09 H 10,40

7. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-3-tert.butyl-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (VII)

8,51 g (0,1 mol) Piperidin und 16,4 g (0,1 mol) 3-Tertiärbutyl-5-methyl-phenol wurden in 40 ml 90proz. Äthanol gelöst und 8,55 g 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Nach 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß waren farblose Nadeln auskristallisiert, die abgesaugt und aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wurden.
Schmp. 86 - 87°
Ausbeute: 21,5 g (82,3 % d. Th.)

$C_{17}H_{27}NO$ (261,4) Ber.: C 78,13 H 10,41
Gef.: C 78,31 H 10,43

8. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.hexyl-phenyl)-methyl]-piperidin (VIII)

8,51 g (0,1 mol) Piperidin und 19,2 g (0,1 mol) 4-Tertiärhexyl-6-methyl-phenol wurden in 50 ml 90proz. Äthanol gelöst und 8,55 g 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Die Darstellung erfolgte analog zu I. Nach dem Abdestillieren des Äthanols wurde mit Wasser versetzt und mit verd. HCl angesäuert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, aus Äthanol/Äther umgefällt und unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisiert.

Anschließend wurde 5mal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridauszüge über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wurde i. Vak. destilliert. Das Destillat kristallisierte nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank aus.

$Sdp._2$ 132 - 135°
Schmp. 36 - 37° (99proz. Äthanol)
Ausbeute: 7,8 g (27 % d. Th.)

$C_{19}H_{31}NO$ (289,5) Ber.: C 78,85 H 10,78
Gef.: C 78,93 H 10,97

## II. DARSTELLUNG DER o-AMINOBENZYLAMINE

### 1. Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXVIII)

#### a) 1-(2-Nitrobenzyl)-pyrrolidin (XXVII)

17,15 g (0,1 mol) 2-Nitrobenzylchlorid wurden in 100 ml abs. Äther gelöst und unter magnetischem Rühren wurde 14,22 g (0,2 mol) Pyrrolidin zugegeben. Der Ansatz wurde 12 Stunden unter Rühren am Rückfluß am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Pyrrolidin-Hydrochlorid abgesaugt. Der Äther wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert.

$Sdp._1$ 108 - 110° Lit.[13)]
$Sdp._1$ 100 - 115° (Luftbad)
Ausbeute: 18,65 g (90,4 % d. Th.) gelbe Flüssigkeit

Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp: 163 - 166° (u. Zers.)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ | (242,7) | Ber.: C | 54,45 | H | 6,22 | N | 11,54 |
| | | Gef.: C | 54,73 | H | 6,15 | N | 11,34 |

#### b) 1-(2-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXVIII)

Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe erfolgte nach[12)]. Dazu wurden 4,12 g (0,02 mol) in 15 ml konz. Salzsäure gelöst und auf 0° gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde unter Eis-Kochsalz-Kühlung eine Lösung von 15,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 15 ml konz. HCl so zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 10° nicht überstieg. Anschließend wurde noch eine Stunde unter Eisbadkühlung weitergerührt.

Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei der Amin-Zinn-Komplex auskristallisierte; der Ansatz wurde gut gekühlt, der Aminkomplex abfiltriert, in wenig heißem Wasser gelöst und mit 15proz. Natronlauge stark alkalisiert. Nun wurde mit Äther erschöpfend extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand einer Destillation i. Vak. unterworfen.

Sdp.$_{0,4}$ 87 - 92°
Ausbeute: 3,06 g farbloses Öl (87 % d. Th.), das beim Stehen im Kühlfach bei - 10° kristallisierte.
Schmp. 31 - 32° Lit.[13] 31 - 32°

Di-Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp.: 176°
IR-Spektrum: $NH_3^+$-Valenzschwingungen bei 3420 $cm^{-1}$ (breit)
$NH^+$-Valenzschwingungen bei 2790 $cm^{-1}$ (breit),
C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1575 und 1500 $cm^{-1}$.

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot 2HCl$ (249,2) Ber.: C 53,02 H 7,28 N 11,24
Gef.: C 53,25 H 7,46 N 11,42

2. Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-piperidin (XXX)

a) 1-(2-Nitrobenzyl)-piperidin (XXIX)

17,5 g (0,1 mol) 2-Nitrobenzylchlorid wurden in 100 ml abs. Äther gelöst und unter magnetischem Rühren wurde 17,02 g (0,2 mol) Piperidin zugegeben. Die Darstellung erfolgte analog zu XXVII. Der gelbe Rückstand wurde i. Vak. destilliert.

$Sdp._{0,7}$ 127 - 129°
Ausbeute: 20,4 g gelbe, visköse Flüssigkeit (92,5 % d. Th.)

Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp. 215 - 217° (u. Zers.)

$C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ (256,7) Ber.: C 56,14 H 6,67 N 10,91
Gef.: C 56,06 H 6,48 N 10,92

b) 1-(2-Aminobenzyl)-piperidin (XXX)

4,4 g (0,02 mol) 2-Nitrobenzylpiperidin wurden in 15 ml konz. Salzsäure gelöst und auf 0° gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde unter Eis-Kochsalz-Kühlung eine Lösung von 15,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat so zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 10° nicht überstieg. Die weitere Darstellung erfolgte entsprechend XXVIII. Der Rückstand wurde einer Destillation i. Vak. unterworfen.
$Sdp._{0,5}$ 98 - 100°
Ausbeute: 2,51 g farbloses Öl (65,7 % d. Th.), das nach längerem Stehen im Kühlfach erstarrte.

Di-Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp. 208° (unter Gelbfärbung)
IR-Spektrum: $NH_3^+$-Valenzschwingungen bei 3430 $cm^{-1}$ (breit)
$NH^+$ - Valenzschwingungen bei 2800 $cm^{-1}$ (breit),
C = C-Valenzschwingungen bei 1585 und bei 1500 $cm^{-1}$ (Aromat)

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2HCl$ (263,2) Ber.: C 54,76 H 7,66 N 10,65
Gef.: C 54,80 H 7,67 N 10,60

### 3. Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-hexamethylenimin (XXXII)

#### a) 1-(2-Nitrobenzyl)-hexamethylenimin (XXXI)

17,5 g (0,1 mol) 2-Nitrobenzylchlorid wurden in 100 ml abs. Äther gelöst und unter magnetischem Rühren wurde 19,83 g (0,2 mol) Hexamethylenimin zugegeben. Die Darstellung erfolgte entsprechend XXVII. Der gelbe Rückstand wurde i. Vak. destilliert.

$Sdp._{1,5}$ $165^{\circ}$
Ausbeute: 20,9 g gelbes Öl (89,6 % d. Th.)

Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp. $187 - 189^{\circ}$
IR-Spektrum: $NH^{+}$-Valenzschwingungen bei 3410 (breit) und 2850 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1610 und 1505 $cm^{-1}$, C - $NO_2$-Valenzschwingungen bei 1530 und 1340 $cm^{-1}$.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ (270,7) | Ber.: | C | 57,67 | H | 7,07 | N | 10,35 |
| | Gef.: | C | 57,46 | H | 7,30 | N | 10,60 |

#### b) Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-hexamethylenimin (XXXII)

4,68 g (0,02 mol) 1-(2-Nitrobenzyl)-hexamethylenimin wurden in 15 ml konz. Salzsäure gelöst und auf $0^{\circ}$ gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde die Lösung von 15,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat so zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches $10^{\circ}$ nicht überstieg. Die weitere Darstellung erfolgte analog zu XXVIII. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert.

$Sdp._2$ 131°
Ausbeute: 3,2 g farbloses Öl (79,6 % d. Th.)

Di-Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol
Schmp. 194° (u. Zers.)
IR-Spektrum: $NH^+$-Valenzschwingungen bei 3440 $cm^{-1}$ (breit) und bei 2790 $cm^{-1}$ (breit), C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1595 und 1500 $cm^{-1}$.

$C_{13}H_{20}N_2 \cdot 2HCl$ (277,2) Ber.: C 56,32 H 7,99 N 10,10
Gef.: C 56,19 H 8,14 N 10,18

4. Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypiperidin (XXXVI)

a) Darstellung von 1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxypiperidin (XXXV)

5,0 g (0,05 mol) 3-Hydroxypiperidin und 9,69 g (0,075 mol) N-Äthyldiisopropylamin[11] wurden unter Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbad in 50 ml abs. Benzol gelöst und anschließend eine Lösung von 8,58 g (0,05 mol) 2-Nitrobenzylchlorid in 50ml abs. Benzol langsam zugetropft. Der Ansatz wurde 12 Stunden lang unter Rühren und Rückfluß auf dem Wasserbad am Sieden gehalten. Vom ausgefallenen N-Äthyldiisopropylamin-Hydrochlorid wurde abfiltriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen und mit 3 n HCl erschöpfend extrahiert. Die salzsauren Auszüge wurden unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak alkalisiert und 5mal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde einer Destillation i. Vak. unterworfen.
$Sdp._{0,7}$ 154°
Ausbeute: 10,2 g gelbes, visköses Öl (87,2 % d. Th.)
Rf 0,48 (KF;FM. I)

Hydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther
Schmp. 185 - 188°
IR-Spektrum: Banden im Bereich der OH- und $NH^+$-Valenzschwingungen bei 3415, 3205, 2940 und 2635 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1610 und 1580 $cm^{-1}$, C - $NO_2$-Valenzschwingungen bei 1530 und 1340 $cm^{-1}$.

$C_{12}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$ (271,7) Ber.: C 52,85 H 6,28 N 10,27
Gef.: C 52,82 H 6,21 N 10,11

b) Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypiperidin (XXXVI)

Die Reduktion zum 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypiperidin erfolgte analog zu XXVIII aus 4,72 g (0,02 mol) 1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxypiperidin mit 15,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 30 ml konz. Salzsäure. Der Rückstand wurde einer Destillation i. Vak. unterworfen.
$Sdp._{0,7}$ 180 - 215° (Luftbadtemp.)
Ausbeute: 3,62 g (88,7 % d. Th.) gelbliches, sehr zähes Öl, welches im Kühlfach erstarrte.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): Banden im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingungen bei 3460, 3420 und 3290 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1600 und 1480 $cm^{-1}$.
Rf 0,61 (KF;FM. IV)

Dihydrochlorid: Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/abs. Äther
Schmp. 151 - 156° (u. Zers., hygroskopisch)

$C_{12}H_{18}N_2O \cdot 2HCl$ (206,3) Ber.: C 51,62 H 7,21 N 10,01
Gef.: C 51,45 H 7,17 N 9,96

## 5. Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypyrrolidin (XXXIV)

### a) Darstellung von 1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxypyrrolidin (XXXIII)

Die Darstellung von 1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxypyrrolidin erfolgte analog zu XXXV aus 4,36 g (0,05 mol) 3-Hydroxypyrrolidin und 8,58 g (0,05 mol) 2-Nitrobenzylchlorid in Gegenwart von 9,69 g (0,075 mol) N-Äthyldiisopropylamin als Protonenacceptor. Die Destillation i. Vak. des Rückstandes ergab ein zähes, gelbes Öl.

$Sdp._{0,7}$ 156 - 159°
Ausbeute: 9,27 g (83,4 % d. Th.)
Rf 0,71 (KF; FM. IV)

Hydrochlorid: Umkristallisation aus Äthanol/Äther
Schmp. 135 - 138° (u. Zers.)
IR-Spektrum (KBr): Banden im Bereich der $NH^+$- und OH-Valenzschwingungen bei 3400 und 3240 $cm^{-1}$ (breit),
C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1600 $cm^{-1}$,
C - $NO_2$-Valenzschw. bei 1515 und 1330 $cm^{-1}$.

$C_{11}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$ (258,7) Ber.: C 51,07 H 5,84 N 10,83
Gef.: C 50,99 H 5,93 N 11,09

### b) Darstellung von 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypyrrolidin (XXXIV)

Die Reduktion zu 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypyrrolidin erfolgte analog zu XXVIII aus 4,44 g (0,02 mol) 1-(2-Nitrobenzyl)-3-hydroxypyrrolidin mit 15,0 g Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 30 ml konz. Salzsäure. Der Rückstand wurde einer Destillation i. Vak. unterworfen.

$Sdp._{0,7}$ 170 - 210° (Luftbadtemp.)

Ausbeute: 3,0 g (79,2 % d. Th.) gelbliches, zähes Öl, das im Kühlfach kristallisierte (nach längerem Stehen).

Schmp. 40 - 41°

IR-Spektrum (KBr): Banden im Bereich der NH- und OH-Valenzschwingungen bei 3340 und 3230 (breit) $cm^{-1}$, C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1600 und 1480 $cm^{-1}$.

Rf 0,48 (KF; FM. IV)

Dihydrochlorid: Umkristallisation aus abs. Äthanol/abs. Äther (hygroskopisch)

IR-Spektrum (KBr): Banden im Bereich der $NH^+$-, $NH_3^+$- und OH-Valenzschwingungen bei 3380 (breit) und 3220 (breit) $cm^{-1}$, C = C-Valenzschw. (Aromat) bei 1600 und 1480 $cm^{-1}$.

$C_{11}H_{16}N_2O \cdot 2HCl$ (265,2)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ber.: | C 49,82 | H 6,84 | N 10,56 | Cl 26,74 |
| Gef.: | C 49,63 | H 7,10 | N 10,27 | Cl 27,08 |

## B) Hg(II)-ÄDTA- UND Hg(II)-AeDTA-DEHYDRIERUNGEN+)

### I. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungen der Phenol-Mannichbasen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Dehydrierungen erfolgten in Anlehnung an das von Möhrle[15] angegebene Verfahren.

1,0 g Phenol-Mannichbase wurde im Wägegläschen genau gewogen, zu einer heißen Lösung der entsprechenden Menge Quecksilber(II)-acetat und ÄDTA in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben und unter Einleiten von Stickstoff 90 Min. auf dem siedenden Wasserbad belassen. Die zunächst klaren Ansätze waren nach beendeter Dehydrierung gelb bis dunkelbraun gefärbt und das abgeschiedene Quecksilber von einer gelblichbraunen Masse umgeben. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vom Quecksilber filtriert und die gelblich- bis dunkelbraune Masse in Aceton bzw. Chloroform gelöst. Das mit Aceton und anschließend mit Wasser gewaschene Quecksilber wurde rhodanometrisch bestimmt und die Aceton- bzw. Chloroformextrakte zu der normalen Aufarbeitung gegeben.
Das Filtrat wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, (evtl. ausgefallene freie Äthylendiamintetraessigsäure abfiltriert) und fünfmal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridauszüge wurden noch zweimal mit je 20 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gegengeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet.

---

+) Im folgenden soll unter Hg(II)-ÄDTA das Reagens Quecksilber(II)-acetat zusammen mit der äquivalenten Menge Dinatriumäthylendiamintetraacetat verstanden werden; Hg(II)-AeDTA dagegen ist Dinatriumquecksilberäthylendiamintetraacetat, hergestellt aus Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein gelbes Öl zurück. welches in wenig Chloroform aufgenommen und über eine kurze Säule (2 cm lang; 1,5 cm Ø) mit Aluminiumoxid ("Woelm" neutral, Aktivitätsstufe I) filtriert und mit 200 ml Chloroform eluiert, vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und gewogen wurde (Phenolphase).

Nach dem Ammoniakalisieren der schwefelsauren Phase unter Eiskühlung wurde fünfmal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformphasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand nach Trocknen im Vak.-Exsikkator gewogen. (Basenphase)

1. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidin (I)

1,0 g I, 3,33 g Hg(II)-acetat und 3,88 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Die Substanz löste sich sofort. Nach 15 Min. begann sich wenig Quecksilber abzuscheiden. Nach Ablauf der Dehydrierungszeit war die Lösung gelblich gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 209 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 29,1 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (13,9 % d. Th.) |

Die Aufarbeitung ergab 68 mg in der Phenolphase und 910 mg in der Basenphase. Während aus der Basenphase, die dc nahezu einheitlich war, (Rf 0,41 FM. II) durch Kristallisation aus Äthanol I zurückerhalten werden konnte, gelang es nicht, aus der Phenolphase ein Produkt zu isolieren. Das Dc zeigte einen größeren Fleck (Rf 0,58 FM. II), der mit X identisch war und

wohl aus 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidon-(2) bestand, neben einem Fleck (Rf 0,75 FM. II), der sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gelb anfärben ließ.

2. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (II)

1,0 g II, 3,1 g Hg(II)-acetat und 3,56 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Die Substanz löste sich schnell; nach etwa 10 Min. begann die Quecksilberabscheidung. Nach Ablauf der Dehydrierungszeit war der Ansatz gelblich gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 195 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 107,4 ml 0,1 n $NH_4$ SCN |
| | | (55,1 % d. Th.) |

Die Aufarbeitung ergab 410 mg in der Phenolphase und 520 mg in der Basenphase. Die Basenphase, die dc einheitlich war, bestand aus II (Rf 0,52; FM. I). Die eingesetzte Phenol-Mannichbase II konnte zurückgewonnen werden. Aus der Phenolphase, die neben einem Fleck (Rf. 0,65 FM. I) hauptsächlich aus einem größeren Fleck (Rf. 0,59 FM. I) und Spuren der Ausgangssubstanz bestand, konnten nach Sublimation i. Vak. und anschließender Kristallisation aus Äther 318 mg isoliert werden, die in ihren Eigenschaften mit XI übereinstimmten.

Schmp. 118 - 120° (Der Mischschmp. mit XI zeigte keine Depression.)

Ausbeute: 318 mg (29,8 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3150 und 3050 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande bei 1622 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1600 und 1500 $cm^{-1}$. OH-Deformationsschwingung bei 1410 $cm^{-1}$.

Nicht zuletzt das NMR-Spektrum und die Elementaranalyse zeigten, daß es sich um 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) handeln mußte.

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3) Ber.: C 71,20 H 7,82 N 6,39
Gef.: C 71,06 H 7,69 N 6,53

Die Mol.-Gew.-Bestimmung zeigte folgende Werte:
(osmometrisch in $CHCl_3$)
Ber.: 219,3 Gef.: 211

3. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-2-methyl-piperidin (III)

1,0 g III, 2,91 g Hg(II)-acetat und 3,40 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) wurden unter Standardbedingungen 90 Min. zur Dehydrierung auf dem siedenen Wasserbad belassen. Die Lösung der Substanz trat bereits nach wenigen Minuten ein, während es jedoch nur zu einer geringen Quecksilberabscheidung kam. Nach Ablauf der Dehydrierungszeit war der Ansatz gelblich gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 2 Oxydat.-Äquiv. Ber.: 91,6 ml 0,1 n $NH_4SCN$
Gef.: 35,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(38,7 % d. Th.)

Bei der üblichen Aufarbeitung konnte keine Phenolphase isoliert werden. Dagegen fiel in der Basenphase ein gelbes Öl an, das sich aufgrund von dc- und IR-spektralen Vergleich (KF; FM. I; Rf 0,60) ausschließlich als eingesetzte Phenolmannichbase III charakterisieren ließ.

4. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-hexamethylenimin (IV)

1,0 g IV, 2,91 g Hg(II)-acetat und 3,40 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) In wenigen Minuten hatte sich die Substanz vollständig gelöst, und es trat Quecksilberabscheidung ein. Nach Ablauf der Dehydrierungszeit war der Ansatz bräunlich gefärbt, und neben dem Quecksilber hatte sich ein bräunliches Öl abgeschieden, das, wie bei der allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben, aufgearbeitet wurde.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxyd.-Äquiv. | Ber.: | 183,2 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 99,2 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (54 % d. Th.) |

Die Aufarbeitung ergab 465 mg in der Phenolphase und 505 mg in der Basenphase. Die Basenphase bestand im DC hauptsächlich aus der eingesetzten Phenol-Mannichbase IV (Rf 0,57 FM. I) neben wenig Lactam (Rf 0,64; FM. I) und Polymerisationsprodukten (Rf 0,1 bis 0,22 FM. I). Die Phenolphase bestand nach dem DC überwiegend aus dem Phenol-Lactam (Rf 0,64; FM. I) und wenig aus einer kleinen Menge (Rf 0,71; FM. I), die sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gelb anfärben ließ. Aus der Phenolphase konnten nach Sublimation i. Vak. und Umkristallisieren aus Äther 276 mg isoliert werden, die in allen ihren Konstanten mit XIII übereinstimmten.

Schmp. 106 - 107° (Der Mischschmp. mit XIII zeigte keine Depression.)

Ausbeute: 276 mg (26 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3080 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande bei 1604 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1600 und 1500 $cm^{-1}$.

Auch hier ergaben das NMR-Spektrum und die Elementaranalyse die letzte Gewißheit, daß es sich um 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-caprolactam handelte: (XIII)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{19}NO_2$ | (233,3) | Ber.: | C | 72,07 | H | 8,21 | N 6,00 |
| | | Gef.: | C | 72,15 | H | 8,19 | N 5,90 |

Die Mol.-Gew.-Bestimmung wurde osmometrisch in $CHCl_3$ durchgeführt und ergab folgende Werte:

Ber.: 233,3 Gef.: 234,5

5. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-5-tert.butyl-phenyl)-methyl]-piperidin (V)

1,0 g V, 2,58 g Hg(II)-acetat und 3,02 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Nach alsbaldiger Lösung trat nach etwa 15 Min. Quecksilberabscheidung ein. Nach Ablauf der Dehydrierungszeit hatte sich der Ansatz bräunlich gefärbt und neben dem Quecksilber hatte sich ein bräunliches Öl abgeschieden.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 162,3 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 79,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (49,1 % d. Th.) |

Die Aufarbeitung ergab 485 mg in der Phenolphase und 470 mg in der Basenphase. Das DC zeigte, daß die Basenphase neben Spuren des entstandenen Lactams (Rf 0,56; FM. I) und Polymerisationsprodukten (Rf 0,1 bis 0,22; FM. I) hauptsächlich aus der eingesetzten Phenol-Mannich-Base V (Rf 0,44; FM. I) bestand. Aus dem DC konnte weiterhin entnommen werden, daß die Phenolphase überwiegend aus dem entstandenen Lactam (Rf 0,56; FM. I), neben einer kleinen Menge (Rf 0,79; FM.I),

der sich mit 2,4-Dinitophenylhydrazin gelb anfärben ließ, bestand. Nach Sublimation i. Vak. und Umkristallisation aus Äther konnten aus der Phenolphase 291 mg von 1-[(2-Hydroxy-5-tert.-butyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XIV) isoliert werden.

Schmp. 118°

Ausbeute: 291 mg (27,3 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3050 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande bei 1605 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1500 $cm^{-1}$, CH-Valenzschwingungen (tert.-Butyl-Rest) bei 1244 $cm^{-1}$.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{16}H_{23}NO_2$ | (261,4) | Ber.: | C | 73,53 | H | 8,87 | N 5,35 |
| | | Gef.: | C | 73,63 | H | 8,95 | N 5,38 |

6. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert. butyl-phenyl)-methyl]-piperidin (VI)

1,0 g VI, 2,44 g Hg(II)-acetat und 2,85 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Nach etwa 15 Min. hatte sich die Substanz vollständig gelöst, und es trat Quecksilberabscheidung ein. Nach Ablauf der Dehydrierungszeit war der Ansatz gelblich gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 153,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 85,7 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (55,7 % d. Th.) |

Die übliche Aufarbeitung ergab 575 mg gelbliches Öl in der Phenolphase und 415 mg farbloses Öl in der Basenphase. Die Basenphase bestand, wie das DC zeigte, neben wenig Polymerisationsprodukten (Rf 0,05 bis 0,21; FM. II) aus der eingesetzten

Phenol-Mannich Base VI (Rf 0,67; FM. II). In der Phenolphase lag nach dc Untersuchung überwiegend das Lactam (Rf 0,65; FM.II) neben wenig eines Stoffes (Rf 0,76, FM. II), der sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gelb anfärben ließ, vor. Nach Sublimation i. Vak. und Umkristallisation aus Äther konnten aus der Phenolphase 301 mg von 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-butyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XV) isoliert werden.

Schmp. 127 - 128°

Ausbeute: 301 mg (28,5 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3100 $cm^{-1}$, CH-Valenzschwingungen bei 2950 und 1355 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande bei 1615 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1595 und 1500 $cm^{-1}$.

$C_{17}H_{25}NO_2$ (275,4) Ber.: C 74,15 H 9,15 N 5,09
Gef.: C 74,36 H 9,37 N 5,24

Die Mol.-Gew.-Bestimmung wurde osmometrisch durchgeführt (in $CHCl_3$) und ergab folgenden Wert:

Ber.: 275,4 Gef.: 280

7. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-3-tert.butyl-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin(VII)

1,0 g VII, 2,44 g Hg(II)-acetat und 2,85 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Die Phenol-Mannich Base VII schwamm als Öl auf der Oberfläche und konnte nicht oder nur in ganz geringem Maße in Lösung gebracht werden. Nach Ablauf von 90 Min. Dehydrierungszeit hatte sich der Ansatz gelblich gefärbt und nur sehr wenig Quecksilber abgeschieden.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 153,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 10,2 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (6,6 % d. Th.) |

Nach üblicher Aufarbeitung konnten nur Spuren einer Basenphase erhalten werden (22 mg), die laut DC aus dem eingesetzten Phenolamin VII (Rf 0,71; FM. I; Laufstrecke 15 cm) bestand. Während aus der Phenolphase (890 mg) das eingesetzte Phenolamin VII in 87proz. Ausbeute wieder zurückgewonnen werden konnte. Es gelang nicht, das dc in Spuren nachweisbare Phenollactam zu isolieren, (Rf 0,69; FM. I; Laufstrecke 15 cm). Die eingesetzte Phenol-Mannich-Base ließ sich offensichtlich also weder mit 1proz. Essigsäure noch mit verd. Schwefelsäure in Lösung bringen.

8. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-hexyl-phenyl)-methyl]-piperidin (VIII)

1,0 g VIII, 2,2 g Hg(II)-acetat und 2,58 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Nach 90 Min. Dehydrierungszeit hatte sich nur ein geringer Teil des eingesetzten Phenolamins VIII gelöst und nur wenig Quecksilber abgeschieden. Der Ansatz war leicht gelblich gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 138,2 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 20,2 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (14,6 % d. Th.) |

Nach üblicher Aufarbeitung wurden nur 73 mg einer Basenphase erhalten, die nach dc.-Untersuchung ausschließlich aus dem eingesetzten Phenolamin VIII (Rf 0,70; FM. I; Laufstrecke 15 cm) bestand. Aus der Phenolphase (865 mg) konnte die eingesetzte Base wieder zurückgewonnen werden, während es nicht gelang, das im DC nur in Spuren nachgewiesene Phenol-Lactam XVI

(Rf 0,66; FM. I; Laufstr. 15 cm) zu isolieren. Auch hier muß angenommen werden, daß sich das eingesezte Phenolamin VIII weder mit 1proz. Essigsäure noch mit verd. Schwefelsäure in Lösung bringen ließ.

## II. Hg(II)-AeDTA-DEHYDRIERUNG DER PHENOL-MANNICHBASEN

### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Entsprechend [20] wird die für 4 Oxydationsäquivalente berechnete Menge an gelbem Quecksilberoxid und ÄDTA in 20 ml Wasser bei Raumtemperatur bis zur Lösung magnetisch gerührt. Nach Zugabe von 20 ml 99proz. Äthanol wird auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß und Einleiten von Stickstoff erhitzt und schließlich 1,0 g des zu dehydrierenden Amins im Wägegläschen genau gewogen, zugesetzt und 60 Min. so belassen.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom ausgefallenen Quecksilber und von der Äthylendiamintetraessigsäure abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Äthanol, dann mit Aceton gewaschen und das gesamte Filtrat i. Vak. von den organischen Lösungsmitteln befreit. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung.
Zur Quecksilberbestimmung wird die Äthylendiamintetraessigsäure in verd. Natronlauge gelöst und das Quecksilber mit Wasser gewaschen und rhodanometrisch bestimmt.

### 1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-3-tert.-butyl-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidin (VII)

1,0 g VII, 1,65 g gelbes Quecksilberoxid und 2,85 g ÄDTA (= 4 Oxyd.-Äquiv.) Es trat momentane Lösung des Phenolamins ein und nach wenigen Min. begann die Quecksilberabscheidung. Nach 60 Min. Dehydrierungszeit hatte sich der Ansatz rotbraun gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxydat.-Äquiv. Ber.: 152 ml 0,1 n $NH_4SCN$
Gef.: 104 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(68,4 % d. Th.)

In der Basenphase fielen 43 mg an, die nach dc Untersuchung als VII identifiziert wurden. Die ölige Phenolphase (905 g), die beim Reiben kristallisierte, bestand laut DC (KF; FM. I; Laufstrecke 15 cm) neben wenig Phenolamin VII und Spuren einer Substanz (Rf 0,8), die sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gelb anfärben ließ, hauptsächlich aus dem Phenol-Lactam XVI (Rf 0,69; Laufstr. 15 cm). Durch Sublimation i. Vak. bei 115° und Umkristallisation aus Äther konnten 372 mg 1-[(2-Hydroxy-3-tert.-butyl-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XVI) isoliert werden.

Schmp. 154 - 155°

Ausbeute: 372 mg (39,2 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3100 bis 3040 $cm^{-1}$, CH-Valenzschwingungen (tert.-Butyl-Rest) bei 2940 und 1350 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande (Schulter) bei 1615 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1594 und 1505 $cm^{-1}$

$C_{17}H_{25}NO_2$ (275,4) Ber.: C 74,15 H 9,15 N 5,08
Gef.: C 74,38 H 9,04 N 5,20

Die Mol.-Gew.-Bestimmung wurde osmometrisch in $CHCl_3$ durchgeführt und ergab folgenden Wert:

Ber.: 275,4 Gef.: 281,0

2. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-hexyl-phenyl)methyl]-piperidin (VIII)

1,0 g VIII, 1,5 g gelbes Quecksilberoxid und 2,58 g ÄDTA (= 4-Oxyd.-Äquiv.) Nach etwa 10 Min. hatte sich die Substanz vollständig gelöst und die Quecksilberabscheidung begann; nach Ablauf der Dehydrierungszeit hatte sich der Ansatz dunkelrot gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 137,9 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 85,8 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (63,6 % d. Th.) |

In der Basenphase fielen 58 mg an, die nach dc Untersuchung als VIII identifiziert wurden. Die ölige Phenolphase (913 mg), die beim Reiben kristallisierte, bestand laut DC (KF; FM. I; Laufstrecke 15 cm) neben Phenolamin VIII (Rf 0,70) und geringen Mengen einer Substanz (Rf 0,81), die sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin gelb anfärben ließ, hauptsächlich aus dem Phenollactam XVII (Rf 0,66). Nach Destillation der Phenolphase i. Vak. wurden 349 mg 1-[(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-hexyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XVII) als farbloses Öl erhalten, das trotz intensiver Bemühungen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

$Sdp._1$ 190 - 230° (Luftbad)

Ausbeute: 349 mg (d. s. 33,4 % d. Th.)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): C = O (Lactamcarbonyl)-Valenzschwingung bei 1610 $cm^{-1}$ (Schulter), C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1590 und 1490 $cm^{-1}$.

## C) SICHERUNG DER LACTAMSTRUKTUR FÜR DIE DEHYDRIERUNGSPRODUKTE DER PHENOL-MANNICHBASEN

### 1. Darstellung von p-Kresotinsäuremethylester (XIX)

38,0 g (0,25 mol) p-Kresotinsäure wurden in 80 ml Methanol gelöst und 5 ml konz. Schwefelsäure dazugetropft. Nach 15stündigem Sieden unter Rückfluß wurde das Methanol am Rotationsverdampfer i. Vak. abdestilliert, der klare, gelbe Rückstand mit Eiswasser im Überschuß versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Ausschütteln der vereinigten Ätherauszüge mit 50 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die anschließende Destillation i. Vak. ergab eine esterartig riechende, farblose Flüssigkeit.

$Sdp._1$ 90° (Lit.[48] Sdp. 242°)
Ausbeute: 30,5 g (74 % d. Th.)
Rf 0,74 (KF; FM.I)

### 2. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-pyrrolidin (XX)

In Anlehnung an [21] wurden 16,6 g (0,1 mol) p-Kresotinsäuremethylester und 14,2 g (0,2 mol) Pyrrolidin zusammengegeben, insgesamt 43 Stunden unter Rückfluß am Sieden gehalten und anschließend die nicht umgesetzten Ausgangsprodukte über eine kurze Vigreux-Kolonne i. Vak. bei 1 Torr bis 110° abdestilliert. Der dunkelbraune, zähe Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen und aus Äther umkristallisiert.

---

48) A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2939

Schmp. 140,5°
Ausbeute: 3,34 g (16,3 % d. Th.)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): OH-Valenzschwingungen bei 2970 $cm^{-1}$ Amidbande bei 1632 $cm^{-1}$ (stark), C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1579 (stark) und 1480 $cm^{-1}$.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{15}NO_2$ | (205,2) | Ber.: | C | 70,23 | H | 7,36 | N 6,82 |
| | | Gef.: | C | 70,16 | H | 7,38 | N 7,10 |

3. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-piperidin (XXI)

12,45 g (0,075 mol) p-Kresotinsäuremethylester wurden mit 6,9 g (0,081 mol) Piperidin wie bei der Darstellung von XX umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog und man erhielt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Äther-Petroläther weiße Nadeln.
Schmp. 150,2 - 152°
Ausbeute: 2,71 g (16,5 % d. Th.)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): OH-Valenzschwingungen bei 2915 $cm^{-1}$, Amidbande bei 1625 $cm^{-1}$ (stark), C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1580 und 1480 $cm^{-1}$.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{17}NO_2$ | (219,3) | Ber.: | C | 71,21 | H | 7,82 | N 6,38 |
| | | Gef.: | C | 71,19 | H | 7,69 | N 6,37 |

4. Darstellung von 1-(2-Hydroxy-5-methyl-benzoyl)-hexamethylenimin (XXII)

16,6 g (0,1 mol) p-Kresotinsäuremethylester wurden mit 19,8 g (0,2 mol) Hexamethylenimin wie bei der Darstellung von XX um-

gesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog, und man erhielt nach dem Umkristallisieren aus Äther weiße Kristalle.

Schmp. 142,5 - 143°

Ausbeute: 4,3 g (18,5 % d. Th.)

IR-Spektrum ($CHCl_3$): OH-Valenzschwingungen bei 2915 $cm^{-1}$, Amidbande bei 1630 $cm^{-1}$ (stark), C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1580 und 1480 $cm^{-1}$.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{19}NO_2$ | (233,3) | Ber.: | C | 72,07 | H | 8,21 | N 6,00 |
| | | Gef.: | C | 72,13 | H | 8,19 | N 6,11 |

Die Mol.-Gew.-Bestimmung (osmometr. in $CHCl_3$) ergab folgende Werte:

Ber.: 233,3 Gef.: 233,8

5. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidon-(2) (X)

a) Darstellung von 3-Methoxy-4-chlormethyl-toluol (XXIII)

In Anlehnung an R. Quelet[26] und M. Ducasse[27] wurden 122,1 g (1 mol) frisch destillierter p-Kresylmethyläther mit 75 g 40proz. Formaldehydlösung und 40 g frisch geschmolzenem und fein gepulvertem Zinkchlorid versetzt. Anschließend wurde bei 10° Innentemperatur beginnend unter schwachem Rühren ein rascher Strom von Chlorwasserstoff eingeleitet. Es mußte darauf geachtet werden, daß die Temperatur 30° nicht überstieg. Nach 1 Stunde wurde der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt und die ätherische Phase auf Eis gegossen. Es wurde 5mal mit je 100 ml Eiswasser und anschließend mit 50 ml eisgekühlter 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen.

Über Nacht wurde über Natriumsulfat getrocknet und dann über einer kleinen Spatelspitze $NaHCO_3$ i. Vak. destilliert.
$Sdp._{16}$ 122 - 124° (Lit.[27] $Sdp._{12}$ 119°)
Ausbeute: 138 g farblose Flüssigkeit (81 % d. Th.)

Zur gc-Untersuchung wurde eine 1proz. ätherische Lösung von XXIII hergestellt. Die Säulentemperatur betrug 150°. Das Gaschromatogramm zeigte neben dem Lösungsmittelpeak nur einen Peak nach einer Retentionszeit von $T_R$ 8 Min., der dem 3-Methoxy-4-chlormethyl-toluol zugeordnet wurde, neben Spuren des p-Kresylmethyläthers, der eine Retentionszeit von $T_R$ 1,5 Min. besaß.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): C-H-Valenzschwingungen des Äthers bei 2820 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1615 und 1500 $cm^{-1}$, C' C-O-Valenzschwingungen bei 1255 (stark) und 1025 (stark) $cm^{-1}$.
Rf 0,71 (KF; FM.I)

b) Darstellung von 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl-)-methyl]-pyrrolidon-(2) (XXIV)

Zunächst wurde eine Pyrrolidon-(2)-Natrium-Suspension hergestellt. Dazu wurden 2,3 g (0,1 mol) grob zerkleinertes und von den Oxidschichten befreites Natrium mit 50 ml absol. Toluol versetzt und am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß zum schwachen Sieden erhitzt. Sobald das Toluol zu Sieden begann, wurde stark gerührt und nur noch schwach erhitzt, bis eine Suspension entstanden war. Nach dem Erkalten wurde unter Einleiten von Stickstoff und Rühren die Lösung von 8,5 g (0,1 mol) frisch destilliertem Pyrrolidon-(2) in 50 ml absol. Toluol zugetropft. Der Ansatz begann sich allmählich zu trüben und wurde nach etwa 30 Min. gallertartig. Nach 3stündigem Rühren

bei 50° wurde zu dem Pyrrolidon-(2)-Natrium eine Lösung von 16,5 g (0.97 mol) 3-Methoxy-4-chlormethyl-toluol(XXIII)in 40 ml abs. Toluol zugegeben und der Ansatz über Nacht bei 110° gerührt. Dann wurde 5mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, die verbleibende Toluolphase über Natriumsulfat getrocknet und das Toluol am Rotationsverdampfer i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde einer Kugelrohrdestillation i. Vak. unterworfen.

Sdp.$_4$ 180 - 190° (Luftbadtemp.)
Ausbeute: 15,5 g (73 % d. Th.) gelbliches, zähes Öl
GC-Untersuchung: Substanz einheitlich, $R_T$ 17 Min. (200°)
Rf 0,55 (KF; FM. I)

c) Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidon-(2) (X)

Die Ätherspaltung erfolgte in Anlehnung an das von Mc. Omie und Watts[28] angegebene Verfahren. 0,5 g (0,0023 mol) 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-pyrrolidon-(2) wurden mit 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid gemischt und unter Feuchtigkeitsausschluß auf - 80° gekühlt. Dann wurden 10,0 g vorgekühltes Bortribromid unter Umschütteln vorsichtig zugetropft und der Ansatz über Nacht in einer Kältemischung aus festem Kohlendioxid/Methanol belassen und nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur 50 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß am Sieden gehalten. Anschließend wurde auf - 10° gekühlt und wenig eisgekühlte 5proz. Natronlauge zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und wiederholt mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridauszüge noch einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer i. Vak.

vom Lösungsmittel befreit. Der ölige gelbliche Rückstand kristallisierte beim Reiben aus. Sublimation i. Vak. bei 1 Torr und Umkristallisation aus Äther.

Schmp. 98 - 99°

Ausbeute: 389 mg (83 % d. Th.)

Rf 0,58 (KF; FM. II)

IR-Spektrum (KBR): OH-Valenzschwingungen bei 3100 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande bei 1640 $cm^{-1}$ (stark), C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1610 und 1510 $cm^{-1}$.

Die Mol.-Gew.-Bestimmung wurde osmometrisch in $CHCl_3$ ausgeführt und ergab:

Ber.: 205,3 Gef.: 199,5

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{15}NO_2$ | (205,3) | Ber.: | C | 70,22 | H | 7,36 | N 6,82 |
| | | Gef.: | C | 70,30 | H | 7,41 | N 7,08 |

6. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XI)

Die Darstellung der Piperidon-(2)-Natrium-Suspension erfolgte analog zu 5 b) aus 9,91 g (0,1 mol) frisch destilliertem Piperidon-(2) und 2,3 g (0,1 mol) Natrium.

a) Darstellung von 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XXV)

Aus der Piperidon-(2)-Natrium-Suspension (0,1 mol) und 15,0 g (0,89 mol) 3-Methoxy-4-chlormethyl-toluol erfolgte die Darstellung wie bei XXIII angegeben. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand einer Kugelrohrdestillation i. Vak. unterworfen.

$Sdp._2$ 160 - 170° (Luftbadtemperatur)
Ausbeute: 16,6 g (81 % d. Th.) leicht gelbliches Öl.
Rf 0,56 (KF; FM. I)
IR-Spektrum ($CHCl_3$): C - H - Valenzschwingung (Äther) bei 2818 $cm^{-1}$ Lactamcarbonylbande bei 1628 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen bei 1495 $cm^{-1}$.

b) Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) (XI)

Die Darstellung erfolgte wie bei X angegeben. Aus 0,5 g (0,0021 mol) 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-piperidon-(2) und 10,0 g Bortribromid erhielt man Kristalle, die ebenfalls i. Vak. sublimiert und aus Äther umkristallisiert wurden.
Schmp. 118 - 120° (der Mischschmp. mit XI (dargestellt durch Dehydrierung) zeigte keine Depression.)
Ausbeute: 395 mg (84 % d. Th.)
Rf 0,59 (KF; FM. I)
IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit XI.
GC-Untersuchung: $R_T$ 26 Min.

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3) Ber.: C 71,15 H 7,75 N 6,39
Gef.: C 71,20 H 7,94 N 6,43

7. Darstellung von 1-[(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-caprolactam (XIII)

Die Darstellung der Caprolactam-Natrium-Suspension erfolgte analog zu 5 b) aus 11,32 g (0,1 mol) Caprolactam und 2,3 g (0,1 mol) Natrium.

a) Darstellung von 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-caprolactam (XXVI)

Die Caprolactam-Natriumsuspension (0,1 mol) und 17,06 g (0,1 mol) 3-Methoxy-4-chlormethyl-toluol wurden analog zu XXIV umgesetzt. Nach Rühren über Nacht bei 50° hatte sich der Ansatz teilweise blau-violett gefärbt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Das Destillat kristallisierte z. T. aus.

$Sdp_2$ 154 - 156°

Ausbeute: 12,5 g

Die dc-Untersuchung ergab, daß das Destillat sowohl das Lactam (Rf 0,62 FM. I) als auch noch eine stickstoffreie Verbindung (Rf 0,74 FM. I) enthielt.

Stickstoffreie Verbindung: (s.Abb.:12,S.94)

Nach Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/abs. Äther konnten farblose Nadeln erhalten werden.

Schmp. 136°

Ausbeute: konnte nicht exakt ermittelt werden, da eine völlige Isolierung aus dem Destillat nicht gelang.

IR-Spektrum (KBr): - O - $Ch_3$ Valenzschwingung bei 2825 $cm^{-1}$, Aryl-Alkyl-Äther-Banden bei 1250 und 1030 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1605 und 1500 $cm^{-1}$.

GC-Untersuchung s. u.

Das Mol.-Gew. wurde durch ein Massenspektrum bestimmt. Der Molekülpeak lag bei m/e 270. (70 eV; 200°)

| Mol.-Gew. | Ber.: 270,4 | Gef.: 270 |
|---|---|---|

Die Elementaranalyse ergab, daß es sich um 1,2-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-äthan handeln mußte (XXIII a).

$C_{18}H_{22}O_2$ (270,4) Ber.: C 79,98 H 8,20
Gef.: C 79,98 H 8,24

Lactam:

In den Mutterlaugen der stickstoffreien Substanz (XXIII a) befanden sich neben dem 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-caprolactam (XXVI) noch 1,2-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-äthan (XXIII a). Die Reinigung zur weiteren Verarbeitung und zur Analyse des Lactams XXVI erfolgte durch präparative Gaschromatographie.

Es wurde unter folgenden Bedingungen gearbeitet:
Die Säulentemperatur betrug 235°. Es wurden jeweils 0,05 ml einer 65proz. ätherischen Lösung auf die Säule gegeben. Das Phenolätherlactam XXVI wurde in Methylenchlorid bei - 70° aufgefangen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand i. Vak. einer Kugelrohrdestillation unterworfen.
$Sdp._2$ 150 - 160° (Luftbadtemp.)
Retentionszeiten:
$T_R$ des 1,2-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-äthan 40 Min.
$T_R$ des 1-[(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-methyl]-caprolactam 44 Min.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): - O - $CH_3$ - Valenzschwingungen bei 2860 $cm^{-1}$, Lactamcarbonylbande bei 1630 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1490 $cm^{-1}$.

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247,3) Ber.: C 72,84 H 8,56 N 5,66
Gef.: C 72,73 H 8,63 N 5,39

b) Darstellung von 1- [(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-methyl] - caprolactam (XIII)

Die Darstellung erfolgte wie bei X angegeben. Aus 0,5 g (0,002 mol) Caprolactam und 10,0 g Bortribromid erhielt man Kristalle, die ebenfalls i. Vak. sublimiert und aus Äther umkristallisiert wurden.

Schmp. 106° (der Mischschmp. mit XIII (durch Dehydrierung von IV dargestellt) zeigte keine Depression.)

Ausbeute: 406 mg (86,4 % d. Th.)

Rf 0,64 (KF; FM. I)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit XIII. (Durch Dehydrierung von IV dargestellt.)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{19}NO_2$ | (233,3) | Ber.: | C | 72,07 | H | 8,21 | N 6,00 |
| | | Gef.: | C | 72,08 | H | 8,23 | N 6,19 |

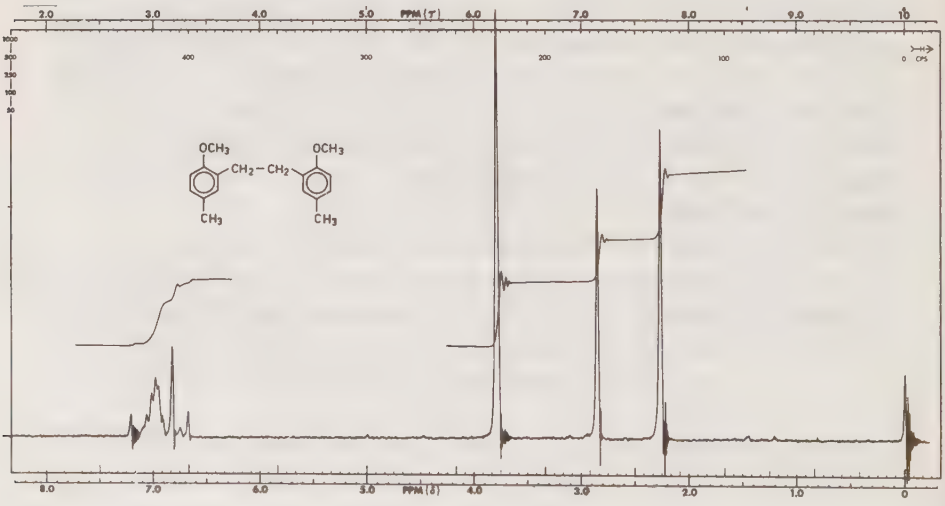



Abb. 12: NMR-Spektrum von XXIII a ($CDCl_3$)

## E) Hg(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNGEN DER o-AMINOBENZYL-AMINE

### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die o-Aminobenzyl-amine wurden über ihre Dihydrochloride gereinigt, aus denen die Basen freigesetzt und i. Vak. destilliert wurden. Sie wurden sowohl mit 4 als auch mit 8 Oxydations-Äquivalenten Hg(II)-ÄDTA auf dem siedenden Wasserbad unter Einleiten von Stickstoff dehydriert.

Zur Dehydrierung wurde 1,0 g o-Aminobenzylamin im Wägegläschen genau gewogen zu einer heißen Lösung der berechneten Menge Quecksilber(II)-acetat und ÄDTA in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben und der Ansatz 90 Min. auf dem siedenden Wasserbad belassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vom Quecksilber abfiltriert und das Quecksilber rhodanometrisch bestimmt.

Das Filtrat wurde nach dem Alkalisieren mit 3 n NaOH fünfmal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridauszüge über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand, der in allen untersuchten Fällen beim Reiben kristallisierte, gewogen.

### 1. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1- (2-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXVIII)

#### a) Mit 4 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXVIII, 3,62 g Hg(II)-acetat und 4,22 g ÄDTA.
Die Substanz löste sich sofort und nach wenigen Minuten setzte die Quecksilberabscheidung ein. Die Lösung war zuletzt klar und gelblich gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 226 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 147,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (65,3 % d. Th.) |

Der bei der Aufarbeitung anfallende gelbe Rückstand (935 mg) bestand, wie das DC zeigte (M.F.; FM. III), neben XXVIII (Rf 0,66) und einer Substanz (Rf 0,79), die mit 3,4-Dihydro-2,3-trimethylen-chinazolon-(4) (XLIV) identisch war, hauptsächlich aus 3,4-Dihydro-2,3-trimethylen-chinazolin (XXXVII) (Rf 0,4). Durch Sublimation i. Vak. und Umkristallisieren aus Äther konnten 521 mg (53,2 % d. Th.) XXXVII isoliert werden.

b) Mit 8 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXVIII, 7,25 g Hg(II)-acetat und 8,45 g ÄDTA.
Die Dehydrierung erfolgte wie bei der allgemeinen Arbeitsvorschrift angegeben.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| | Gef.: | 183,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | | (81,2 % d. Th.) |

Das DC des gelben Rückstandes zeigte praktisch keinen Unterschied zu dem der Dehydrierung mit 4 Oxyd.-Äquiv. Allerdings konnten nach analoger Behandlung 661 mg XXXVII isoliert werden.

Schmp. 99 - 100° (Lit.[35] 100 - 102°)

Ausbeute: 661 mg (64,6 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): C = N-Valenzschwingung bei 1610 und 1655 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1590 und 1500 $cm^{-1}$.

$C_{11}H_{12}N_2$ (172,2) Ber.: C 76,71 H 7,02 N 16,26
Gef.: C 76,45 H 6,89 N 16,52

Die Molekulargewichts-Bestimmung ergab folgende Werte:

Ber.: 172,2 Gef.: 1. osmom. in $CHCl_3$ 173,9
2. massenspektrom. 172
(70 eV/130°)

2. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminobenzyl)-piperidin (XXX)

a) Mit 4 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXX, 3,35 g Hg(II)-acetat und 3,91 g ÄDTA.
Es trat momentane Lösung der Substanz ein und nach 5 Min. begann die Quecksilberabscheidung. Nach 90 Min. hatte sich der klare Ansatz gelb gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:
Für 4 Oxydat.-Äquiv. Ber.: 210 ml 0,1 n $NH_4SCN$
Gef.: 175,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(83,6 % d. Th.)

Aus dem bei der Aufarbeitung anfallenden Rückstand (963 mg) konnten nach Sublimation i. Vak. und anschließender Umkristallisation aus Äther 656 mg (67,3 % d. Th.) 3,4-Dihydro-2,3-tetramethylen-chinazolin (XXXVIII) (Rf 0,21; M.F.; FM. I) isoliert werden. Dasselbe DC zeigte außerdem, daß noch etwas Ausgangssubstanz XXX (Rf 0,45) und Spuren eines Stoffes mit dem Rf 0,57, bei dem es sich wahrscheinlich um 3,4-Dihydro-2,3-tetramethylen-chinazolon-(4) (XLV) handelte, anwesend waren.

b) Mit 8 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXX, 6,71 g Hg(II)-acetat und 7,82 g ÄDTA.
Es wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift dehydriert und aufgearbeitet.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Gef.: 194 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(92,4 % d. Th.)

Das DC des gelben Rückstandes zeigte praktisch keinen Unterschied zu dem der Dehydrierung mit 4 Oxydations-Äquiv. Die Ausbeute an XXXVIII hatte sich aber auf 723 mg erhöht.
Schmp. 82° (Lit.[34] 82 - 83 °)
Ausbeute: 723 mg (73,8 % d. Th.)
IR-Spektrum (KBr): C = N-Valenzschwingung bei 1655 $cm^{-1}$ und 1609 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingung (Aromat) bei 1495 $cm^{-1}$.

$C_{12}H_{14}N_2$ (186,3) Ber.: C 77,39 H 7,57 N 15,04
Gef.: C 77,29 H 7,41 N 15,11

Die Mol.-Gew.-Bestimmung ergab folgende Werte:

Ber.: 186,3 Gef.: 1. osmom. in $CHCl_3$ 189,4
2. massenspektrom. 186
(70 eV/130°)

3. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminobenzyl)-hexamethylen imin (XXXII)

a) Mit 4 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXXII, 3,12 g Hg(II)-acetat und 3,64 g ÄDTA.
Nach sofortiger Lösung der Substanz, setzte die Quecksilberabscheidung ein. Der klare, gelbe Ansatz wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift aufgearbeitet.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 196 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 165,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$ (84,5 % d. Th.) |

Aus dem bei der üblichen Aufarbeitung anfallenden Rückstand (969 mg) konnten nach Sublimation und Umkristallisation aus Äther 777 mg (79,2 % d. Th.) 3,4-Dihydro-2,3-penta-methylen-chinazolin (XXXIX) (Rf 0,18; MF; FM. I) isoliert werden. Dasselbe DC zeigte, daß außerdem noch etwas Ausgangssubstanz XXXII (Rf 0,44), neben Spuren eines Stoffes mit dem Rf-Wert 0,65, bei dem es sich wahrscheinlich um 3,4-Dihydro-2,3-pentamethylen-chinazolon-(4) (XLVI) handelte, anwesend waren.

b) Mit 8 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXXII, 6,26 g Hg(II)-acetat und 7,29 g ÄDTA.
Die Dehydrierung und Aufarbeitung erfolgte wie bei a).

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| | Gef.: | 169 ml 0,1 n $NH_4SCN$ (85,6 % d. Th.) |

Das DC des gelben Rückstandes war praktisch identisch mit dem

der Dehydrierung mit 4 Oxyd.-Äquiv.. Es konnten nach analoger Behandlung 783 mg XXXIX isoliert werden.

Schmp. 96°

Ausbeute: 783 mg (79,7 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): C = N-Valenzschwingungen bei 1665 und 1610 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1590 und 1495 $cm^{-1}$.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{16}N_2$ | (200,3) | Ber.: | C | 77,96 | H | 8,05 | N 13,99 |
| | | Gef.: | C | 77,75 | H | 8,14 | N 13,70 |

Die Mol.-Gew.-Bestimmungen ergaben folgende Werte:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: | 200,3 | Gef.: | 1. | osmom. in $CHCl_3$ 196,7 |
| | | | 2. | massenspektrom. 200 (70 eV/150°) |

4. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxy-pyrrolidin (XXXIV)

a) mit 4 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXXIV, 3,32 g Hg(II)-acetat und 3,87 g ÄDTA.
Die Substanz löste sich sofort und Quecksilber begann sich abzuscheiden. Der klare Ansatz färbte sich allmählich gelbbraun.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

| | | |
|---|---|---|
| Für 4 Oxydat.-Äquiv. | Ber.: | 209,3 ml 0,1 n $NH_4SCN$ |
| | Gef.: | 124,0 ml 0,1 n $NH_4SCN$ (59,3 % d. Th.) |

Das Filtrat wurde mit 3 n NaCH alkalisiert, mit Natriumchlorid gesättigt und anschließend 48 Std. mit 500 ml Äther am Rückfluß extrahiert. Aus dem nach Trocknen des Äthers über Natriumsulfat und anschließender Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erhaltenen gelben kristallinen Rückstand (963 mg) wurde eine 20proz. methanolische Lösung hergestellt und gaschromatographisch untersucht. Auf der analytischen Säule kam es bei einer Säulentemperatur von 220° zu folgender Trennung:

$T_R$ 5,5 Min.: nicht umgesetzte Ausgangssubstanz XXXIV

$T_R$ 7 Min.: ein Peak, der wahrscheinlich dem Vasicinon oder dem Vasicin-Isomer 3,4-Dihydro-2,3-(β-hydroxytrimethylen)-chinazolin zugeordnet werden kann und

$T_R$ 9,5 Min.: bei dem es sich um D, L-Vasicin handelt.

Nach Sublimation i. Vak. und Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther konnten 476 mg (48,7 % d. Th.) Vasicin erhalten werden.

b) Mit 8 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXXIV, 6,65 g Hg(II)-acetat und 7,75 g ÄDTA.
Die Dehydrierung und Aufarbeitung erfolgte analog zu a).

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Gef.: 134,0 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(64,1 % d. Th.)

Aus dem wie unter a) angegeben erhaltenen gelben Rückstand (965 mg) konnten nach analoger Behandlung 492 mg D, L-Vasicin (XL) isoliert werden.

Schmp. 207 - 209° (i. evakuierter Glaskapillare; Lit.[33] 211 - 212°) Mischschmp. mit authentischem Peganin (Merck): keine Depression.

Ausbeute: 492 mg (50,4 % d. Th.)

Rf 0,28 (MF; FM. III) identisch mit Peganin (Merck)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3050 $cm^{-1}$, C = N-Valenzschwingungen bei 1620 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1595 und 1495 $cm^{-1}$.

Das IR-Spektrum war mit dem des Peganins (Vasicins) deckungsgleich.

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2) Ber.: C 70,19 H 6,43 N 14,88
Gef.: C 69,85 H 6,68 N 14,98

Die Mol.-Gew.-Bestimmung erfolgte massenspektrometrisch:

Ber.: 188,2 Gef.: 188

5. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-(2-Aminobenzyl)-3-hydroxypiperidin (XXXVI)

a) Mit 4 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXXVI, 3,10 g Hg(II)-acetat und 3,61 g ÄDTA. Nach wenigen Min. hatte sich die Substanz gelöst und die Quecksilberabscheidung setzte ein. Der klare Ansatz war nach 90 Min. gelbbraun gefärbt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxydat.-Äquiv. Ber.: 195,1 ml 0,1 n $NH_4SCN$
Gef.: 157,5 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(80,4 % d. Th.)

Das Filtrat wurde mit 3 n NaOH alkalisiert, mit Natriumchlorid gesättigt und anschließend 48 Std. mit 500 ml Äther am Rückfluß extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein gelbes Öl zurück, das kristallisierte (972 mg).
Eine 20proz. methanolische Lösung wurde gaschromatographisch untersucht. Bei einer Säulentemperatur von 220° kam es zu folgender Trennung:
Mit einer Retentionszeit von 7 Min. erschien nicht umgesetzte Ausgangssubstanz XXXVII.
Das bei der Dehydrierung entstandene 3,4-Dihydro-2,3-(γ-hydroxytetramethylen)-chinazolin (XLII) zeigte eine Retentionszeit von 18. Min. Eine Entscheidung über einen dritten Peak ($T_R$ 24 Min.) konnte nicht getroffen werden, es dürfte sich aber entweder um 3,4-Dihydro-2,3-(α-hydroxy-tetramethylen)-chinazolin oder um 3,4-Dihydro-2,3-(γ-hydroxy-tetramethylen)-chinazolon-(4) handeln.

Nach Sublimation i. Vak. und Umkristallisation aus 99proz. Äthanol/Äther konnten 607 mg (61,8 % d. Th.) XLII erhalten werden.

b) Mit 8 Oxydations-Äquivalenten

1,0 g XXXVI, 6,20 g Hg(II)-acetat und 7,22 g ÄDTA.
Die Dehydrierung und Aufarbeitung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Gef.: 191,0 ml 0,1 n $NH_4SCN$
(97,4 % d. Th.)

Aus dem, wie bei a) beschrieben, erhaltenen gelben Rückstand (969 mg) konnten nach analoger Behandlung 691 mg XLII isoliert werden.

Schmp. 195,5 - 197°

Ausbeute: 691 mg (70,3 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): OH-Valenzschwingungen bei 3050 $cm^{-1}$ (breit),
C = N-Valenzschwingung bei 1610 $cm^{-1}$ (Schulter),
C = C-Valenzschwingungen bei 1590 und 1490 $cm^{-1}$.

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,2) Ber.: C 71,27 H 6,98 N 13,85
Gef.: C 71,28 H 6,80 N 14,17

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 202,2 Gef.: 202 (massenspektrometrisch)

## Hg(II)-AeDTA-DEHYDRIERUNGEN DER o-(AMINOBENZYL)-AMINE

Bei den Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen der o-(Aminobenzyl)-amine kam es zu keiner wesentlichen Steigerung der Ausbeute an Amidin gegenüber den entsprechenden Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungen. Die abgeschiedene Quecksilbermenge lag (ber. auf 4 Oxydat.-Äquiv.) beim Einsatz von 8 Oxydat.-Äquiv. in jedem Fall über 100 %.

## F) Darstellung der Chinazolon-(4)-Derivate

Zur Darstellung der Chinazolone wurden die entsprechenden Chinazoline mit Mangandioxid in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur analog zu dem von Meth-Cohn und Mitarbeitern[14] angegebenen Verfahren oxydiert. Als Mangandioxid kam sowohl das Mangan(IV)-oxid, gefällt, aktiv, der Fa. Merck, als auch ein nach Meth-Cohn[45] durch thermische Zersetzung aus Mangan(II)-oxalat · $2H_2O$ bei 220 - 250° gewonnenes Mangan(IV)-oxid zur Anwendung.

### 1. Darstellung von 3,4-Dihydro-2,3-trimethylen-chinazolon(4) (XLIV)

100 mg XXXVII wurden in 10 ml Benzol gelöst und in Anteilen mit 1,0 g Mangan(IV)-oxid versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur magnetisch gerührt und die Oxydation dc verfolgt. Nach 48 Std. waren dc nur noch Spuren der Ausgangssubstanz nachzuweisen.
Der Ansatz wurde filtriert, das farblose Filtrat am Rotationsverdampfer i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der kristalline Rückstand gewogen (98 mg). Zur Analyse wurde i. Vak. bei 65° langsam sublimiert und aus Äther umkristallisiert.

Schmp. 110° (Lit.[14),34)] 110 - 111°)
Ausbeute: 98 mg (90 % d. Th.)
IR-Spektrum (KBr): C = O-(Amid)-Valenzschwingung bei 1660 $cm^{-1}$, C = N-Valenzschwingung bei 1605 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1595 $cm^{-1}$.

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186,2) Ber.: C 70,96 H 5,41 N 15,04
Gef.: C 70,96 H 5,64 N 14,71

Mol.-Gew.-Bestimmung:
Ber.: 186,2 Gef.: 186 (massenspektrom.)

2. Darstellung von 3,4-Dihydro-2,3-tetramethylen-chinazolon-(4) (XLV)

100 mg XXXVIII wurden in 10 ml Benzol gelöst und in Anteilen mit 1,0 g Mangan(IV)-oxid versetzt. Der Ansatz wurde 60 Std. bei Raumtemperatur magnetisch gerührt und wie bei XLVI aufgearbeitet.
Nach Sublimation i. Vak. und Kristallisation aus Äther wurden 65 mg farblose Kristalle erhalten.
Schmp. 99,5° (Lit.[49)] 99 - 100°)
Ausbeute: 65 mg (60,5 % d. Th.)
IR-Spektrum (KBr): C = O-(Amid)-Valenzschwingungen bei 1670 $cm^{-1}$, C = N-Valenzschwingungen bei 1610 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1590 und 1480 $cm^{-1}$.

$C_{12}H_{12}N_2O$ (200,2) Ber.: C 71,99 H 6,04
Gef.: C 72,49 H 6,20

Mol.-Gew.-Bestimmung:
Ber.: 200,2 Gef.: 200 (massenspektrom.)

49) E. Späth und F. Kuffner, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1657 (1938)

3. Darstellung von 3,4-Dihydro-2,3-pentamethylen-chinazolon-(4) (XLVI)

100 mg XXXIX wurden in 10 ml Benzol gelöst und in Anteilen mit 1,0 g Mangan(IV)-oxid versetzt. Der Ansatz wurde 12 Std. bei Raumtemperatur magnetisch gerührt und wie bei XVVI aufgearbeitet.
Nach Sublimation i. Vak. und Umkristallisieren aus Äther wurden 89 mg farblose Kristalle erhalten.
Schmp. 95° (Lit.[14] 95°)
Ausbeute: 89 mg (84,7 % d. Th.)
IR-Spektrum (KBr): C = O-Valenzschwingung (Amidbande) bei 1660 $cm^{-1}$, C = N-Valenzschwingung bei 1610 $cm^{-1}$, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1585 $cm^{-1}$.

$C_{13}H_{14}N_2O$ (214,3) Ber.: C 72,88 H 6,59
Gef.: C 72,95 H 6,58

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 214,3 Gef.: 214 (massenspektrom.)

## L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


1) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966) und frühere Mitt.

2) Hellmann-Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1960)

3) H. Möhrle, unveröffentlichte Versuche

4) H. Baumann, Dissertation Tübingen 1967

5) Dtsch. Reichs-Pat. Nr. 89979 vom 1. März 1895

6) K. Auwers und A. Dombrowski, Liebigs Ann. Chem. 344,280 (1906)

7) W. T. Caldwell und Th. R. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 61, 2354 (1939)

8) H. Möhrle und S. Mayer, Tetrahedron Letters (London) 51, 5173 (1967)

9) S. Mayer, Dissertation Tübingen 1968

10) R. Engelsing, Dissertation Tübingen 1970

11) S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. 91, 380 (1958)

12) M. M. Sidky und A. A. El-Kateb, Arch. Pharmaz. 301,571 (1968)

13) E. Späth, F. Kuffner und N. Platzer, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 935 (1935)

14) O. Meth-Cohn, H. Suschitzky und M. Sutton, J. chem. Soc. (C) (London) 1968, 1722

15) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964)

16) L. J. Bellamy, Ultraroth-Spektrum und chem. Konstitution, 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag Darmstadt 1966

17) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 664 (1965)

18) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 658 (1965)

19) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 298, 612 (1965)

20) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

21) A. P. N. Franchimont, W. van Rijn und H. Friedmann, Receuil trav. chim. Pays-Bas, 26, 229 (1907)

22) G. Blanc, Bull. Soc. chim. France (4) 33, 313 (1923)

23) M. Sommelet, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 197, 256 (1933)

24) G. Baumeyer und Eu. Müller in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 6/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960 (S. 375)

25) F. Ullman und P. Wenner, Liebigs Ann. Chem. 327, 114 (1903)

26) R. Quelet, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 198, 102 (1934)

27) M. Ducasse, Bull. Soc. chim. France (5), 1283 (1935)

28) J. F. W. Mc. Omie und M. L. Watts, Chem. and Ind. 1658 (1963) und Tetrahedron (London), 24, 2289 (1968)

29) H. Kessler, Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 39, 201 (1969)

30) L. M. Jackman und S. Sternhell in International series of monographs in organic chemistry, Vol. 5, 2nd. Edition, Pergamon Press London (1969) (S. 216)

31) H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York (1965) (S. 28 ff)

32) D. H. Williams und J. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968) (S. 86 ff)

33) E. Späth und E. Nikawitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 45 (1934)

34) E. Späth und N. Platzer, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2221 (1935)

35) E. Späth, F. Kuffner und N. Platzer, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 497 (1935)

36) F. Bohlmann und Ch. Arndt, Chem. Ber. 91, 2167 (1958)

37) R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier und H. Heuser, Helv. chim. Acta 38, 411 (1955)

38) L. N. Owen und A. G. Peto, J. chem. Soc. (London) 1955, 2383

39) H. Möhrle, Chr. Karl und U. Scheidegger, Tetrahedron (London) 24, 6813 (1968)

40) R. Feil, Dissertation Tübingen 1970

41) H. Weber, Dissertation Tübingen 1969

42) C. Schöpf und F. Oechler, Liebigs Ann. Chem. 523, 1 (1936)

43) N. J. Leonard und M. J. Martell, Jr., Tetrahedron Letters (London) 25, 44 (1960)

44) R. B. Woodward, Angew. Chem. 68, 13 (1956)

45) T. Stephen und H. Stephen, J. chem. Soc. (London) 1956, 4694

46) Vgl. F. Moll, Arch. Pharmaz. 296, 205 (1963)

47) H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41,230 (1954)

48) A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2939

49) E. Späth und F. Kuffner, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1657 (1938)

# L E B E N S L A U F

Am 5. April 1942 wurde ich, Peter Gundlach, als Sohn des Apothekers Artur Gundlach und seiner Ehefrau Ilse, geb. Schweichel, in Landeck (Pommern) geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule in Dorste ám Harz und Tübingen wechselte ich 1952 in das mathematisch-naturwissenschaftliche Kepler-Gymnasium in Tübingen und legte dort im März 1961 die Reifeprüfung ab.

Die zweijährige Praktikantenzeit in der elterlichen Apotheke in Pfäffingen wurde im Frühjahr 1963 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Stuttgart abgeschlossen.

Mit Beginn des Sommersemesters 1963 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen mit dem Studium der Naturwissenschaften. Nach dem Erhalt eines Laborplatzes nahm ich im Wintersemester 1964/65 an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg das Studium der Pharmazie auf. Im Wintersemester 1965/66 wechselte ich an die Universität Tübingen über, an der ich im April 1967 das pharmazeutische Staatsexamen bestand.

Im Mai 1967 begann ich am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle mit der Abfassung dieser Dissertation.

Die vorliegende Arbeit fand im Wintersemester 1969/70 ihren praktischen Abschluß.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Prof. Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten:
H. Auterhoff, F. Eiden, E. Graf, F. Moll, R. Pfleger (Pharmazie);

W. Bues, L. Holleg, Eu. Müller, H. Poltmann, W. Rüdorff (Chemie); F. Lembeck (Pharmakologie); G. Weitzel (Biochemie); E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau, H. Metzner (Botanik); K. Hummel (Pharmakognosie); H. Krüger (Physik); K. D. Mörike (Anatomie) und R. E. Bader (Hygiene).